

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 11 月 7 日 (07.11.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/088110 A1(51) 国際特許分類: C07D 401/12, 403/12,  
413/12, 417/12, A61K 31/4709, 31/517, A61P 3/10, 9/10,  
17/06, 19/02, 29/00, 35/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/04279

(22) 国際出願日: 2002 年 4 月 26 日 (26.04.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-132775 2001 年 4 月 27 日 (27.04.2001) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 麒麟  
麦酒株式会社 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA)  
[JP/JP]; 〒104-8288 東京都中央区新川二丁目 1 0 番  
1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 久保 和生  
(KUBO, Kazuo) [JP/JP]; 〒370-0852 群馬県高崎市中  
居町 4-1 7-9 キリン中居寮 2 0 7 号室 Gunma  
(JP). 酒井 輝行 (SAKAI, Teruyuki) [JP/JP]; 〒370-1207  
群馬県高崎市綿貫町 9 0 6-7 Gunma (JP). 長尾 里  
佳 (NAGAO, Rika) [JP/JP]; 〒370-1202 群馬県高崎市  
宮原町 1 1 宮原社宅 A-2 0 4 Gunma (JP). 藤原 康  
成 (FUJIWARA, Yasunari) [JP/JP]; 〒331-0043 埼玉県  
さいたま市大成町 1-5 3 9-1-1 0 2 Saitama (JP).  
磯江 敏幸 (ISOE, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒370-1206 群馬県高崎市台新田町 3 3 0-2 8 Gunma (JP). 長谷川  
和正 (HASEGAWA, Kazumasa) [JP/JP]; 〒370-1202 群  
馬県高崎市宮原町 1 1 宮原社宅 B-4 0 1 Gunma  
(JP).(74) 代理人: 吉武 賢次, 外 (YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒  
100-0005 東京都千代田区丸の内三丁目 2 番 3 号 富  
士ビル 3 2 3 号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特  
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

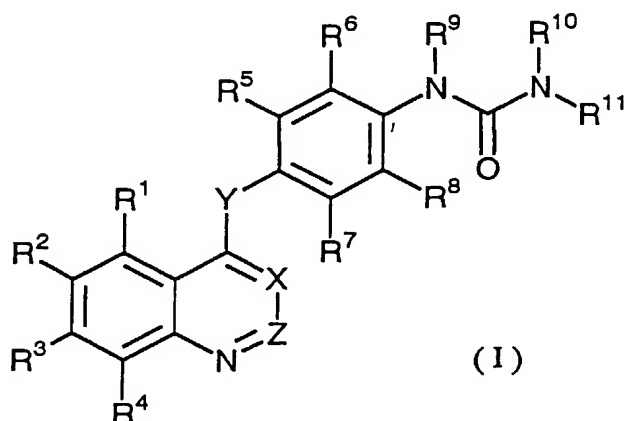
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: QUINOLINE DERIVATIVE HAVING AZOLYL GROUP AND QUINAZOLINE DERIVATIVE

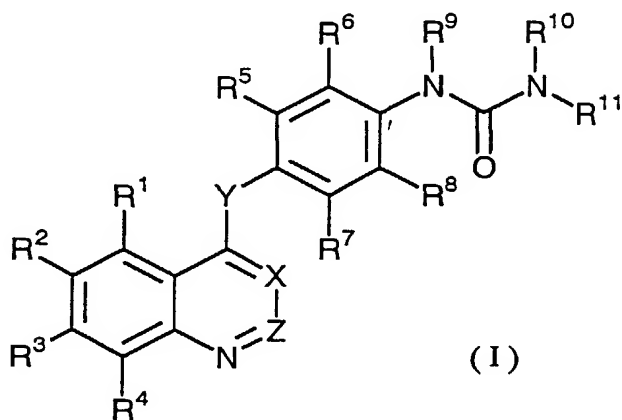
(54) 発明の名称: アゾリル基を有するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体

(57) Abstract: A compound having strong antitumor ac-  
tivity. It is a compound represented by the formula (I) or  
a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof: (I)  
wherein X and Z each represents CH or nitrogen; Y rep-  
resents oxygen or sulfur; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, and R<sup>3</sup> each represents  
hydrogen, alkoxy, etc.; R<sup>4</sup> represents hydrogen; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>,  
and R<sup>8</sup> each represents hydrogen, halogeno, alkoxy, etc.;  
R<sup>9</sup> and R<sup>10</sup> each represents hydrogen, alkyl, etc.; and R<sup>11</sup>  
represents optionally substituted azolyl.



## (57) 要約:

本発明は強力な抗腫瘍活性を有する化合物の提供をその目的とする。本発明による化合物は、式（I）の化合物、またはそれらの薬学上許容される塩もしくは溶媒和物である。



(I)

（式中、XおよびZはCHまたはNを表し、YはOまたはSを表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>はH、アルコキシ等を表し、R<sup>4</sup>はHを表し、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>はH、ハロゲン、アルコキシ等を表し、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>はH、アルキル等を表し、R<sup>11</sup>は置換されていてもよいアゾリル基を表す）

## 明 細 書

## アゾリル基を有するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体

## 発明の背景

発明の分野

本発明は、抗腫瘍効果を有するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体に関し、さらに詳細には、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫等の疾患の治療に有効なキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体に関する。

背景技術

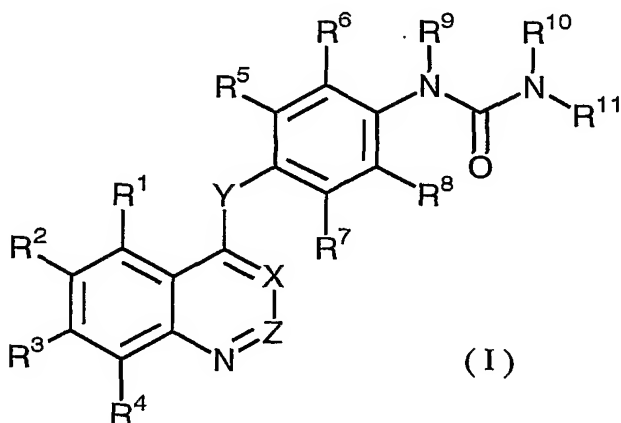
WO 97/17329号公報、特開平9-328782号公報およびWO 00/43366号公報には、抗腫瘍効果を有するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体が記載されている。しかし、これらには本発明の化合物は開示されていない。

## 発明の概要

本発明者らは、アゾリル基を有するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体の一群が強力な抗腫瘍効果を有することを見出した。

本発明は、強力な抗腫瘍活性を有する化合物の提供をその目的とする。

本発明による化合物は、式(I)の化合物、またはそれらの薬学上許容される塩もしくは溶媒和物である。



(上記式中、

XおよびZは、それぞれ、CHまたはNを表し、

Yは、OまたはSを表し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は同一または異なってもよく、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、ニトロ基、または、アミノ基を表し、このC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、C<sub>1-4</sub>アルキル基（このC<sub>1-4</sub>アルキル基は水酸基またはC<sub>1-4</sub>アルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）、基R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N-C(=O)-O-(R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は、同一または異なってもよく、水素原子またはC<sub>1-4</sub>アルキル基（このアルキル基は水酸基またはC<sub>1-4</sub>アルコキシ基により置換されていてもよい）を表す）、または基R<sup>14</sup>-(S)<sub>m</sub>-(R<sup>14</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキル基により置換されていてもよい飽和または不飽和の3-7員炭素環式基または複素環式基を表し、mは0または1を表す)により置換されていてもよく、

R<sup>4</sup>は、水素原子を表し、

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>は同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、または、アミノ基を表し、

R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は同一または異なってもよく、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル基を表し、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、アミノ基（アミノ基はC<sub>1-4</sub>アルコキシ基により置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基に置換されていてもよい）、または飽和または不飽和の3-7員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、

R<sup>11</sup>は、アゾリル基を表し、アゾリル基上の1以上の水素原子は、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基（このアミノ基上の1または2の水素原子は同



一または異なっているとしてもよく  $C_{1-4}$  アルキル基で置換されているとしてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルカルボニル、または  $C_{3-5}$  環状アルキル基により置換されているとしてもよい)

本発明による化合物は、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カボジ肉腫等の疾患の治療に有用である。

## 発明の具体的説明

### 化合物

本明細書において、基または基の一部としての「 $C_{1-6}$  アルキル」および「 $C_{1-6}$  アルコキシ」という語は、基が直鎖または分岐鎖の炭素数 1 ~ 6、好ましくは炭素数 1 ~ 4、のアルキル基およびアルコキシ基を意味する。

本明細書において、基または基の一部としての「 $C_{2-6}$  アルケニル」、「 $C_{2-6}$  アルキニル」という語は、基が直鎖または分岐鎖の炭素数 2 ~ 6、好ましくは炭素数 1 ~ 4、のアルケニル基およびアルキニル基を意味する。

$C_{1-6}$  アルキルの例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシルが挙げられる。

$C_{1-6}$  アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシが挙げられる。

$C_{2-6}$  アルケニルの例としては、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基が挙げられる。

$C_{2-6}$  アルキニルの例としては、2-プロペニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基が挙げられる。

$C_{3-5}$  環状アルキルの例としては、シクロプロピル基、シクロペンチル基が挙げられる。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

飽和または不飽和の 3 - 7 員炭素環または複素環は、好ましくは 5 - 7 員、更

に好ましくは、5 または 6 員、の飽和または不飽和の炭素環または複素環であることができる。

飽和または不飽和の 3 - 7 員炭素環または複素環の例としては、フェニル基、シクロヘプチル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基が挙げられる。

飽和または不飽和の 3 - 7 員複素環は、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される異種原子を一個以上含む。ここで、異種原子とは、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子を意味する。飽和または不飽和の 3 - 7 員複素環式基の例としては、ピリジル基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピロリジニル基、ピラゾリル基が挙げられる。

本明細書において「アゾリル基」は、環員原子として、窒素原子、硫黄原子、および酸素原子からなる群から選択される異種原子を二以上有する 5 員の飽和または不飽和複素環式基であって、異種原子のうち少なくとも一つが窒素原子であるものをいう。

$R^1$  は好ましくは水素原子を表す。

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  が表すことができる  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニル基および  $C_{2-6}$  アルキニル基は、基  $R^{11} - (S) m -$  により置換されていてもよい。

$R^{11}$  が表すことができる炭素環式基および複素環式基は、好ましくは、飽和または不飽和の 5 または 6 員炭素環式基または複素環式基を表す。炭素環式基は、より好ましくは、フェニル基を表す。複素環式基は、より好ましくは、1 ~ 4 個の窒素原子を含む飽和または不飽和の 5 員複素環式基、あるいは窒素原子および酸素原子から選択される 1 ~ 2 個の異種原子を含む飽和または不飽和の 6 員複素環式基を表す。6 員複素環式基を構成する異種原子は、より具体的には、1 個の窒素原子および 1 個の酸素原子であるか、あるいは 1 または 2 個の窒素原子であることができる。

$m$  が 0 のとき  $-(S) m -$  は結合を表す。

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  が表すことができる置換された  $C_{1-6}$  アルコキシ基は、好ましくは、基  $R^{31} - (CH_2)_p - O - (R^{31})$  は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルコキ

シ基、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、 $C_{1-4}$ アルキル基（この $C_{1-4}$ アルキル基は水酸基または $C_{1-4}$ アルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）、基 $R^{12}R^{13}N-C(=O)-O-(R^{12}$ および $R^{13}$ は式(I)で定義された内容と同義である)、または基 $R^{14}-(S)_m-(R^{14}$ は式(I)で定義された内容と同義である)を表し、 $p$ は1~6、好ましくは1~4、より好ましくは1または2、の整数を表す)を表す。

$R^2$ および $R^3$ は、好ましくは $C_{1-4}$ アルコキシ、より好ましくはメトキシを表す。

$X$ は好ましくは $N$ または $CH$ を表し、 $Z$ は好ましくは $CH$ を表す。

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は、好ましくは、少なくとも1つがハロゲン原子を表す。

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は、好ましくは、少なくとも1つが塩素原子またはフッ素原子を表す。

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は、好ましくは、少なくとも1つが $C_{1-4}$ アルキル基を表す。

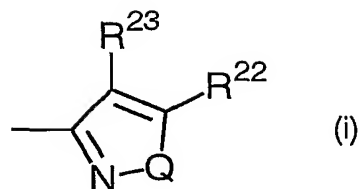
$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は、好ましくは、少なくとも1つが $C_{1-4}$ アルコキシ基を表す。

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は、好ましくは、少なくとも1つが $C_{1-4}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表す。

好ましくは、 $R^5$ および $R^6$ が、ハロゲン原子（より好ましくは塩素原子またはフッ素原子）、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{1-4}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、 $R^7$ および $R^8$ が水素原子を表す。

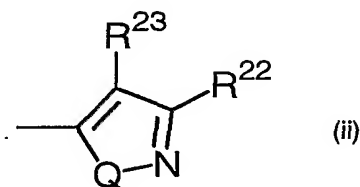
$R^9$ および $R^{10}$ は好ましくは水素原子を表す。

$R^{11}$ は好ましくは基(i)を表す。



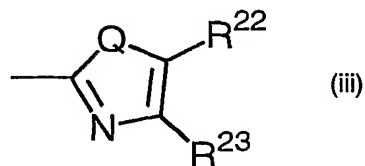
(上記式中、QはO、S、またはNHを表し、 $R^{22}$ および $R^{23}$ は同一または異なっているとしてもよく、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{1-4}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基（このアミノ基上の1または2の水素原子は同一または異なっているとしてもよく $C_{1-4}$ アルキル基で置換されているとしてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコシカルボニル $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル、または $C_{3-5}$ 環状アルキル基を表す)

$R^{11}$ は好ましくは基 (i i) を表す。



(上記式中、QはO、S、またはNHを表し、 $R^{22}$ および $R^{23}$ は同一または異なっているとしてもよく、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{1-4}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基（このアミノ基上の1または2の水素原子は同一または異なっているとしてもよく $C_{1-4}$ アルキル基で置換されているとしてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコシカルボニル $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル、または $C_{3-5}$ 環状アルキル基を表す)

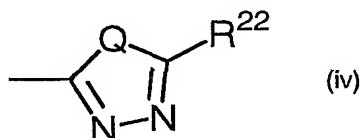
$R^{11}$ は好ましくは基 (i i i) を表す。



(上記式中、QはO、S、またはNHを表し、 $R^{22}$ および $R^{23}$ は同一または異なっているとしてもよく、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ

基、 $C_{1-4}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基（このアミノ基上の1または2の水素原子は同一または異なってもよく $C_{1-4}$ アルキル基で置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル、または $C_{3-5}$ 環状アルキル基を表す)

$R^{11}$ は好ましくは基 (iv) を表す。

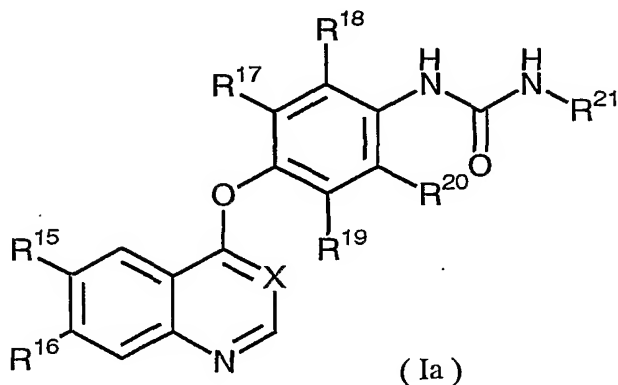


（上記式中、QはO、S、またはNHを表し、 $R^{22}$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{1-4}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基（このアミノ基上の1または2の水素原子は同一または異なってもよく $C_{1-4}$ アルキル基で置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル、または $C_{3-5}$ 環状アルキル基を表す)

基 (i) および (ii) において、 $R^{23}$ は好ましくは水素原子を表す。

$R^{11}$ は好ましくはイミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、または1, 3, 4-オキサジアゾリル基からなる群から選択される置換されていてもよいアゾリル基を表す。

式 (I) の化合物の好ましい群としては、式 (Ia) の化合物が挙げられる。



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>は同一または異なってもよく、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基を表し、

R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、およびR<sup>20</sup>は同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、または、アミノ基を表し、

R<sup>21</sup>は、アゾリル基を表し、アゾリル基上の1以上の水素原子は、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基（このアミノ基上の1または2の水素原子は同一または異なってもよくC<sub>1-4</sub>アルキル基で置換されていてもよい）、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル、またはC<sub>3-5</sub>環状アルキル基により置換されていてもよい）

R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>は好ましくはメトキシを表す。

R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、およびR<sup>20</sup>は好ましくは少なくとも1つがハロゲン原子を表す。

R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、およびR<sup>20</sup>は好ましくは少なくとも1つが塩素原子またはフッ素原子を表す。

R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、およびR<sup>20</sup>は好ましくは少なくとも1つがC<sub>1-4</sub>アルキル基を表す。

R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、およびR<sup>20</sup>は好ましくは少なくとも1つがC<sub>1-4</sub>アルコキシ基を表す。

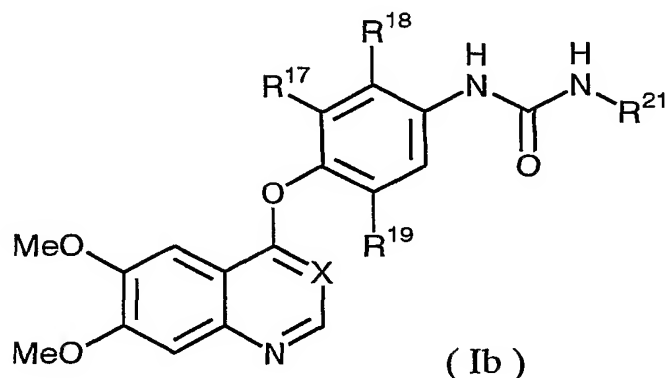
R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、およびR<sup>20</sup>は好ましくは少なくとも1つがC<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表す。

好ましくは、R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>が、ハロゲン原子（より好ましくは塩素原子またはフッ素原子）、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、R<sup>19</sup>およびR<sup>20</sup>が水素原子を表す。

R<sup>21</sup>は好ましくは前記基(i)、(ii)、(iii)、または(iv)を表す。

$R^{21}$ は好ましくはイミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、または1, 3, 4-オキサジアゾリル基からなる群から選択される置換されていてもよいアゾリル基を表す。

式(I)の化合物のより好ましい群としては、式(Ib)の化合物が挙げられる。



(上記式中、MeOはメトキシ基を表し、XはCHまたはNを表し、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、および $R^{19}$ は同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{1-4}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、 $R^{21}$ は、前記基(i)、(ii)、(iii)、または(iv)を表す)

式(Ib)において、 $R^{21}$ は好ましくは基(i) (基中、QはOを表す)を表し、より好ましくは、 $R^{22}$ および $R^{23}$ の両方が水素原子を表すか、あるいはいずれか一方が水素原子を表し、もう一方が $C_{1-4}$ アルキルを表す。

式(Ib)において、 $R^{21}$ は好ましくは基(iii) (基中、QはSを表す)を表し、より好ましくは、 $R^{22}$ および $R^{23}$ の両方が水素原子を表すか、あるいはいずれか一方が水素原子を表し、もう一方が $C_{1-4}$ アルキルを表す。

本発明による化合物の具体例としては、実施例1～75に記載の化合物が挙げられる。

本発明による化合物のより好ましい具体例としては、下記の化合物が挙げられる。カッコ内の数字は実施例番号を示す。

(4) N- {2-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア、

(27) N- {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - (1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア、

(28) N- {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア、および

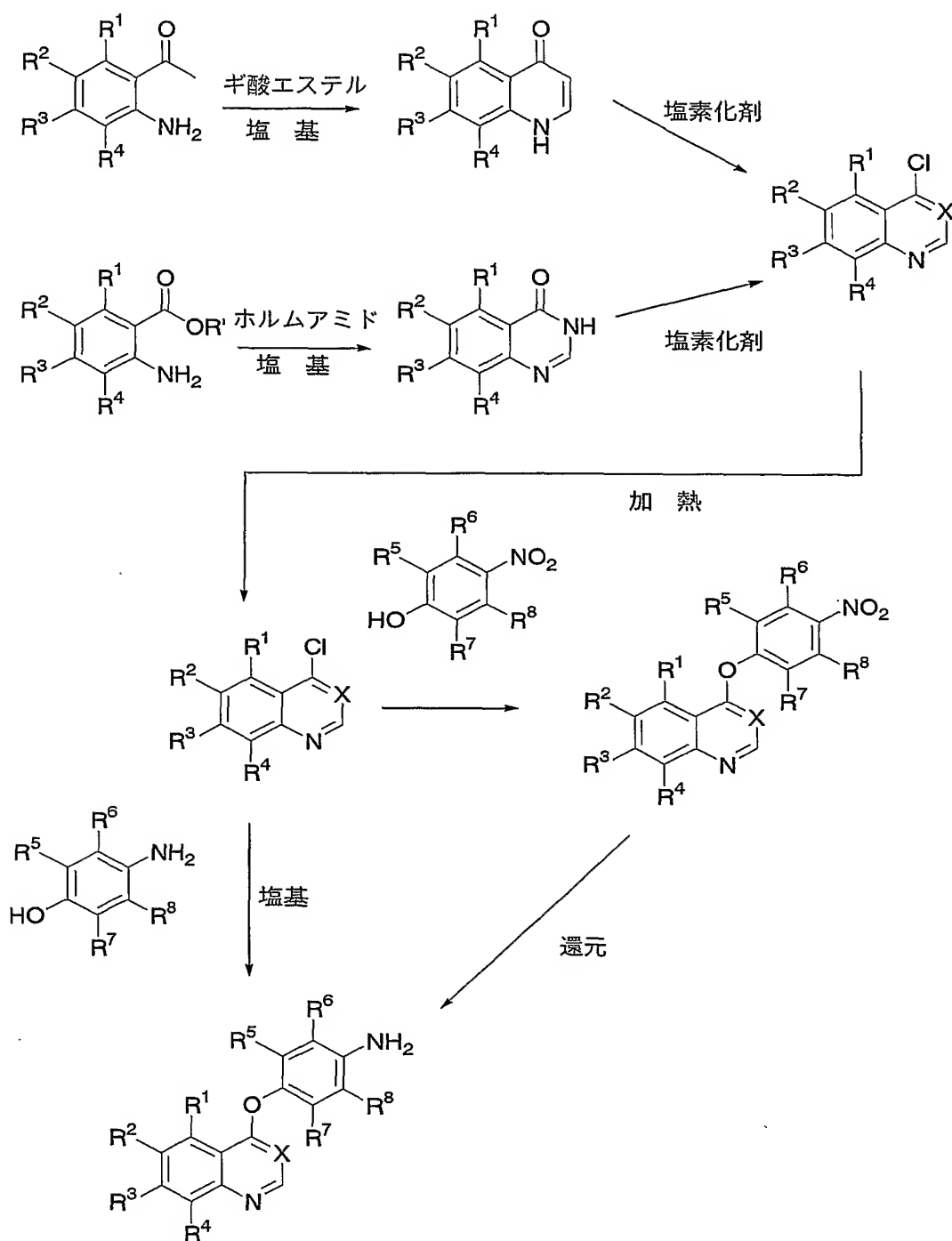
(38) N- {2-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア。

本発明による化合物はその薬学上許容される塩とすることができる。好ましい例としては、ナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩；フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩のような無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩；フマル酸、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、アスコルビン酸塩のような有機酸塩；およびグリシン酸塩、フェニルアラニン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩が挙げられる。

本発明の化合物は、例えば、スキーム1およびスキーム2にしたがって製造できる。



## スキーム 1



(R' はC<sub>1-6</sub>アルキル基等を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、およびXは式(I)で定義した内容と同義である)

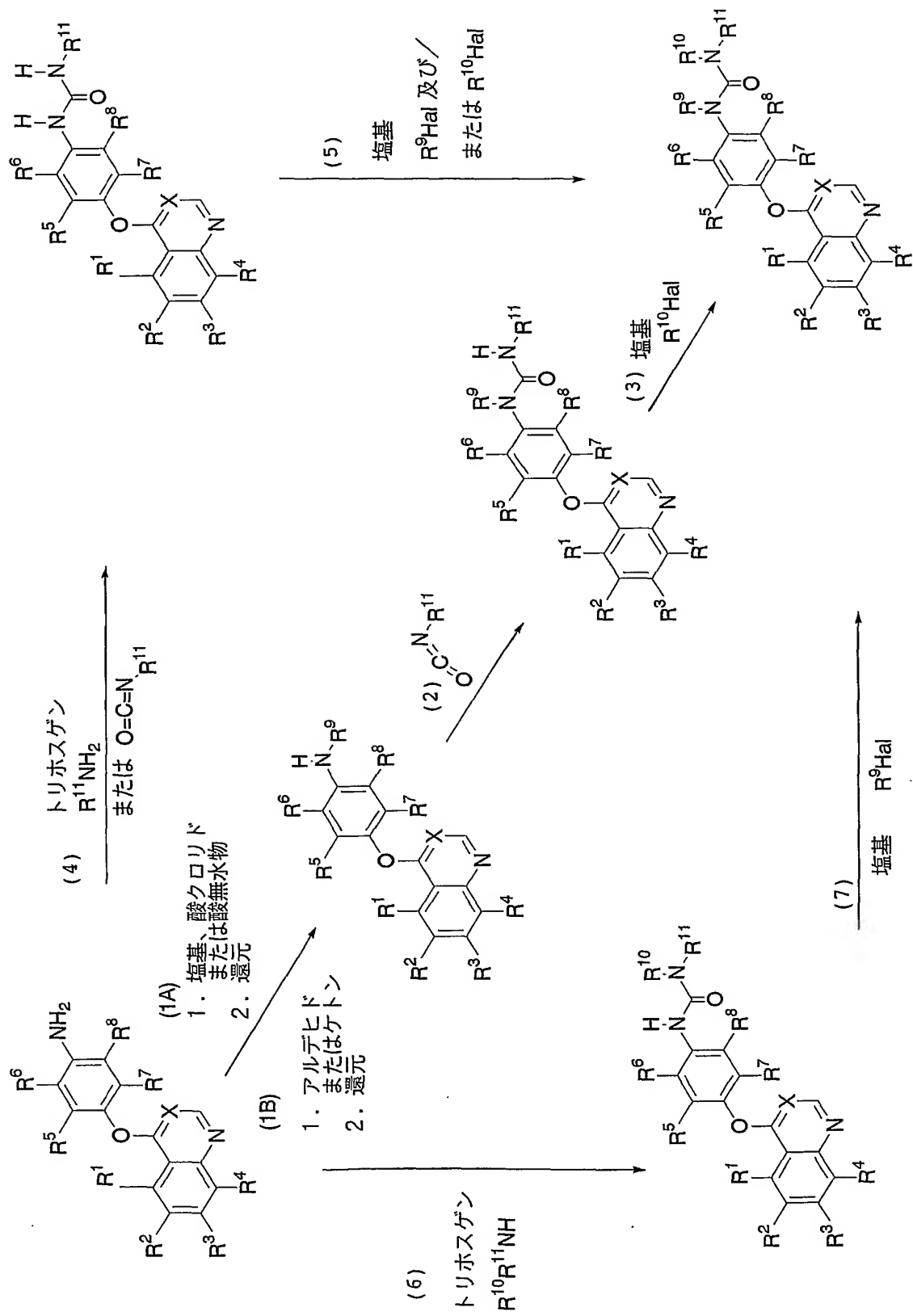
本発明による化合物の合成に必要な出発物質は市販されているか、または常法によって容易に製造できる。例えば、4-クロロキノリン誘導体はOrg.Synth.Col. Vol.3,272(1955),Acta Chim. Hung.,112,241(1983)、または、W098/47873などに記載されるような慣用的手段によって合成することができる。

あるいは、4-クロロキナゾリン誘導体は、まず、(1)安息香酸エステルをホルムアミドと反応させてキナゾロン誘導体を得、ついで(2)トルエンまたはスルホランを溶媒として使用してオキシ塩化リンの存在下、4-キナゾロン誘導体を加熱することにより製造できる。キナゾロン誘導体は安息香酸エステル、ナトリウムメトキシド、ホルムアミド、およびN,N-ジメチルホルムアミドやメタノールのような溶媒の存在下で合成するのが一般的である。

つぎに、適当な溶媒中あるいは無溶媒中において、ニトロフェノールに対し4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させ、4-(ニトロフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を合成した後、適当な溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド)中、触媒(例えば、水酸化パラジウム-炭素、パラジウム-炭素)の存在下、水素雰囲気下において攪拌すると4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。あるいはまた、アミノフェノールに対し、塩基(例えば、水素化ナトリウム)の存在下、4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体をさせると4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。

あるいは、4-(アミノフェノキシ)キナゾリン誘導体は、アミノフェノールを水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、有機溶媒に溶解した4-クロロキナゾリン誘導体と相関移動触媒(例えば、テトラ-n-ブチルアンモニウムブロミド)の存在下、または触媒なしで、2相系反応させることによって製造できる。

## スキーム 2



(H a l はハロゲン原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、およびXは式(I)で定義した内容と同義である)

得られた4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を塩基の存在下、酸クロリドあるいは酸無水物と反応させ、ついで、水素化リチウムアルミニウム等により還元することにより、 $R^9$ に置換基を挿入することができる(工程1A)。

あるいは、得られた4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体をアルデヒドあるいはケトンと反応させ、イミン形成後にシアノ水素化ホウ素ナトリウム等により、 $R^9$ に置換基を挿入することができる(工程1B)。

$R^9$ に置換基が導入された誘導体を公知の方法にしたがってイソシアナート誘導体と作用させ(工程2)、塩基(例えば、水素化ナトリウム)の存在下、適当なアルキル化剤( $R^{10}$ H a l)を作用させる(工程3)ことにより式(I)の化合物を製造できる。

$R^9$ および $R^{10}$ は、また、 $R^9$ および/または $R^{10}$ が水素原子であるウレア誘導体に塩基(例えば、水素化ナトリウム)存在下、適当なアルキル化剤( $R^{10}$ H a l)を作用させる(工程3)ことによっても導入できる(工程5および7)。

$R^9$ および/または $R^{10}$ が水素原子であるウレア誘導体は、スキーム1において得られた4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体に、公知の方法に従ってイソシアナート誘導体を作用させるか、あるいは、塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下、トリホスゲン添加後に適当なアミン誘導体( $R^{11}$ NH<sub>2</sub>、 $R^{10}$ R<sup>11</sup>NH)を作用させることにより製造できる(工程4および6)。

YがSである式(I)の化合物は、スキーム1において、適当な溶媒(例えば、クロロベンゼン)中、アミノチオフェノール誘導体に対し4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させることにより4-(キノリルスルファニル)アニリン誘導体あるいは4-(キナゾリニルスルファニル)アニリン誘導体を得、次いでスキーム2に従ってウレア部分を形成することにより得ることができる。

### 化合物の用途/医薬組成物

本発明における化合物は、インビボにおいて腫瘍増殖抑制作用を有する（薬理試験例 2、3、および 4）。

本発明による化合物は、また、インビトロにおいてヒトKDRを安定に発現するNIH3T3細胞をVEGF (vascular endothelial growth factor) で刺激したときに起こるヒトKDR細胞内領域の自己リン酸化活性を阻害する（薬理試験例 1）。VEGFがVEGFのレセプターとして細胞膜上に存在するKDRに結合すると、KDR細胞内領域のチロシンキナーゼによる自己リン酸化を介し、MAPK(mitogen-activated protein kinase)の活性化などを引き起こす (Shibuya M, Ito N, Claesson-Welsh L., in Curr. Topics Microbiol Immunol., 237, 59-83 (1999); Abedi, H. and Zachary, I., J. Biol. Chem., 272, 15442-15451 (1997))。MAPKの活性化は血管新生における血管内皮細胞の増殖に重要な役割を担うことが知られている (Mernies, J. et al., Cell Growth & Differ., 83-10 (1997); Ferrara, N. and Davis-Smyth, T., Endocr. Rev., 18, 4-25 (1997))。従って本発明による化合物は血管新生抑制作用を有する。

病態部位における血管新生は、主として、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫のような疾患、ならびに固形癌の転移と深く結びついていることが知られており (Folkman, J. Nature Med. 1: 27-31 (1995); Bicknell, R., Harris, A. L. Curr. Opin. Oncol. 8: 60-65 (1996))、本発明による化合物は、これらの治療に用いることができる。

本発明によれば、本発明による化合物を含む医薬組成物が提供される。本発明による医薬組成物は腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫のような疾患、ならびに固形癌の転移の治療に用いることができる。

本発明による化合物は、経口および非経口（例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。したがって、本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型に処方される。

具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤

などが挙げられ、非経口剤としては、注射剤、座剤、テープ剤、軟膏剤などが挙げられる。

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤などの薬学上許容される担体を用いて常法により製造することができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが、崩壊剤としては、例えば、デンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが、結合剤としては例えばジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、滑沢剤としては、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などがそれぞれ挙げられる。

また、上記注射剤は、必要により緩衝剤、pH調整剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加して製造することができる。

本発明による医薬組成物中、本発明による化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中0.5-50重量%、好ましくは、1-20重量%である。

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に依拠して適宜決定されるが、例えば0.01-100mg/kg、好ましくは、0.1-50mg/kgの範囲であり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

本発明による化合物は他の医薬と組み合わせて投与することができる。投与は、同時にあるいは経時的にすることができる。例えば、対象疾患が悪性腫瘍の場合、本発明による化合物を標的となる血管の血管内皮細胞に作用させることにより腫瘍を退縮させ、ついで、抗癌剤を投与することにより腫瘍を効果的に消滅させることができる。抗癌剤の種類や投与間隔等は癌の種類や患者の状態に依存して決定できる。悪性腫瘍以外の疾患も同様に治療できる。

本発明によれば、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテロー

ム性動脈硬化症、およびカポジ肉腫からなる群から選択される疾患の治療に用いられる医薬の製造のための、本発明による化合物の使用が提供される。

本発明によればまた、治療上の有効量の本発明による化合物と、必要であれば薬学上許容される担体とを哺乳類（例えば、ヒト）に投与する工程を含んでなる、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、およびカポジ肉腫からなる群から選択される疾患の治療方法が提供される。

本発明によれば、更にまた、本発明による化合物を標的血管の血管内皮細胞と接触させることを含んでなる、標的血管の血管新生を阻害する方法が提供される。標的血管としては、疾患の原因となる組織（例えば、腫瘍組織、網膜症組織、関節リウマチ組織）への栄養補給に関与する血管が挙げられる。本発明による化合物と血管内皮細胞との接触は、例えば、全身投与（静脈内投与、経口投与等）、局所投与（経皮投与、関節内投与等）、キャリアーを用いる薬物ターゲティング（リポソーム、リピッドマイクロスフェア、高分子化医薬等）により実施できる。

### 実施例

以下実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明は下記実施例に限定されるものではない。

実施例 1 : N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 3 - イソキサゾリル ) ウレア

3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリン ( 20 mg ) をクロロベンゼン ( 2 ml ) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 2 ml ) に溶解した後、クロロベンゼン ( 0 . 5 ml ) に溶解したトリホスゲン ( 18 mg ) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次に 3 - イソキサゾールアミン ( 10 mg ) を加えて、さらに 110 °C で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を含ませた珪藻土に反応液を展開してクロロホルムで抽出し、抽出液の溶媒を留去した。残さをクロロホルム / メタノール展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 2 mg 、収率 8 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  , 400 MHz ) : 4 . 06 ( s , 3 H ) , 4 . 07

(s, 3H), 6.35 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H), 6.37 (br, 1H), 7.23 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.51 (dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.90 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.29 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.49 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 441 ( $M^++1$ )

実施例2: N- {3-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (3-メチル-5-イソキサゾリル) ウレア

3-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (20 mg) をクロロベンゼン (2 ml)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロベンゼン (0.5 ml) に溶解したトリホスゲン (18 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次に3-メチル-5-イソキサゾールアミン (12 mg) を加えて、さらに110°Cで一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を含ませた珪藻土に反応液を展開してクロロホルムで抽出し、抽出液の溶媒を留去した。残さをクロロホルム/メタノール展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を5 mg、収率18%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  2.28 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.09 (s, 1H), 6.33 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J=2.7, 8.8$  Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.73 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H), 8.48 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 455 ( $M^++1$ )

実施例3: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロフェニル} -N' - (3-イソキサゾリル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロアニリン (800 mg) をクロロホルム (20 ml)、トリエチルアミン (1.0 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (378 mg) を加えて室温で10分間攪拌した。次に3-アミノイソキサゾール (252 mg) を加



えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に氷水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗の後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後濃縮し得られた残さにエーテルを加え結晶化し別した。得られた結晶をクロマトグラフィー精製（クロロホルム：アセトン＝2：1）し、得られた精製物に10%塩化水素メタノール溶液を加え濃縮し、ここで得られた結晶をエーテル洗浄し表題の化合物を554mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.86 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, dd,  $J=1.5\text{ Hz}$ ,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, t,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.83 (1H, dd,  $J=2.4\text{ Hz}$ ,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 8.77 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 8.85 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 9.77 (1H, s), 9.96 (1H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 498 ( $M^++1$ )

実施例4 : N- {2-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア

2-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (100mg) をクロロホルム (5ml)、トリエチルアミン (0.5ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に3-アミノ-5-メチルイソキサゾール (38mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム／アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を78mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  2.42 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.00 (1H, br), 6.49 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, dd,  $J=2.7\text{ Hz}$ ,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.23-7.27 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.36 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, br

s), 8.50 (1H, d, J=5.4 Hz), 9.51 (1H, br s)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 453, 455 (M<sup>+</sup>-1)

実施例5: N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(3-メチル-5-イソキサゾール)ウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (100mg) をクロロホルム (5ml)、トリエチルアミン (0.5ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に5-アミノ-3-メチルイソキサゾール (32mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を53mg得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 8.46 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.23 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.07-7.11 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=5.1 Hz), 5.99 (1H, s), 3.97 (6H, s), 2.22 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 453 (M<sup>+</sup>-1)

実施例6: N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(3-メチル-5-イソキサゾール)ウレア

2-フルオロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (100mg) をクロロホルム (5ml)、トリエチルアミン (0.5ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に5-アミノ-3-メチルイソキサゾール (37mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を53mg得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 8.50 (1H, d, J=5.4

H z), 8.20 (1H, d, d,  $J=9.0$  Hz,  $J=9.0$  Hz), 7.73 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.42 (1H, s), 6.99–7.04 (1H, m), 6.93 (1H, dd,  $J=2.7$  Hz,  $J=11.2$  Hz), 6.50 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 6.05 (1H, s), 4.02 (6H, s), 2.27 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 437 ( $M^+-1$ )

実施例7: N- {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロフェニル} -N' - (3-メチル-5-イソキサゾリル) ウレア

4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロアニリン (800 mg) をクロロホルム (20 ml)、トリエチルアミン (1.0 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (378 mg) を加えて室温で10分間攪拌した。次に5-アミノ-3-メチルイソキサゾール (294 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に氷水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗の後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後濃縮し得られた残さにエーテルを加え結晶化し別した。得られた結晶をクロマトグラフィー精製 (クロロホルム: アセトン=2:1) し、得られた精製物に10%塩化水素メタノール溶液を加え濃縮し、ここで得られた結晶をエーテル洗浄し表題の化合物を669 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  2.18 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.05 (3H, s), 5.99 (1H, s), 6.93 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.36–7.39 (1H, m), 7.53 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.57 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.81 (1H, dd,  $J=2.7$  Hz,  $J=13.2$  Hz), 8.81 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 9.61 (1H, s), 10.44 (1H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 439 ( $M^++1$ )

実施例8: N- {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロフェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア 塩酸塩

4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロアニリン

ン (800 mg) をクロロホルム (20 ml)、トリエチルアミン (1.0 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (378 mg) を加えて室温で10分間攪拌した。次に3-アミノ-5-メチルイソキサゾール (294 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に氷水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗の後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後濃縮し得られた残さにエーテルを加え結晶化し別した。得られた固体をクロマトグラフィー精製 (クロロホルム：アセトン=2：1) し、得られた精製物に10%塩化水素メタノール溶液を加え濃縮し、ここで得られた結晶をエーテル洗浄し表題の化合物を598 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  2.38 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.01 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.34–7.37 (1H, m), 7.55 (1H, t,  $J=9.0$  Hz), 7.63 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.83 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=13.1$  Hz), 8.85 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 9.75 (1H, s), 9.80 (1H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 439 ( $M^++1$ )

実施例9 : N- {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア

4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (800 mg) をクロロホルム (20 ml)、トリエチルアミン (1.0 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (378 mg) を加えて室温で10分間攪拌した。次に3-アミノ-5-メチルイソキサゾール (270 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に氷水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗の後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後濃縮し得られた残さにエーテルを加え結晶化し別した。得られた結晶をクロマトグラフィー精製 (クロロホルム：アセトン=2：1) し、表題の化合物を636 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  2.43 (3H, d,  $J=0.7$  Hz), 4.05 (3H, s), 4.05 (3H, s), 5.96 (1H, b

r), 6.53 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 7.00–7.02 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.51 (1H, s), 8.05 (1H, br), 8.29 (1H, t,  $J=8.5$  Hz), 8.52 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 9.44 (1H, br)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 439 ( $M^++1$ )

実施例 10: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (40 mg) をクロロホルム (1.2 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (20 mg) を加えて室温で5分間攪拌した。次に3-アミノ-5-メチルイソキサゾール (15 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮した。続いて残渣をクロマトグラフィー精製 (クロロホルム: アセトン=2:1) し、表題の化合物を20.0 mg、収率35.2% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  2.37 (s, 3H), 3.98 (d,  $J=5.4$  Hz, 6H), 6.55 (s, 1H), 7.24 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.54 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.01 (br, 1H), 9.56 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 420 ( $M^+-1$ )

実施例 11: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (3-メチル-5-イソキサゾリル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (40 mg) をクロロホルム (1.2 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (20 mg) を加えて室温で5分間攪拌した。次に5-アミノ-3-メチルイソキサゾール (15 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮した。続いて残渣をクロマトグラフィー精製 (クロロ

ホルム：アセトン＝2：1）し、表題の化合物を9.8mg、収率17.3%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ , 400MHz) :  $\delta$  2.27 (s, 3H), 4.07 (d,  $J=2.9\text{ Hz}$ , 6H), 6.04 (s, 1H), 7.24 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.33 (s, 1H), 7.49 (dd,  $J=2.2\text{ Hz}$ , 9.0Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.61 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 420 ( $M^+-1$ )

実施例12 : N- {2-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア

2-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (43mg) をクロロホルム (1.2ml)、トリエチルアミン (0.1ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (20mg) を加えて室温で5分間攪拌した。次に3-アミノ-5-メチルイソキサゾール (15mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮した。続いて残渣をクロマトグラフィー精製 (クロロホルム：アセトン＝2：1) し、表題の化合物を19.0mg、収率32%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz) :  $\delta$  2.37 (s, 3H), 3.98 (d,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 6H), 6.51 (s, 1H), 7.32 (dd,  $J=2.7\text{ Hz}$ , 9.0Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.57 (d,  $J=2.7\text{ Hz}$ , 1H), 8.20 (dd,  $J=2.69$ , 9.0Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.75 (br, 1H), 10.14 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 454 ( $M^+-1$ )

実施例13 : N- {2-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (3-メチル-5-イソキサゾリル) ウレア

2-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (43mg) をクロロホルム (1.2ml)、トリエチルアミン (0.1ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (20mg) を加えて

室温で5分間攪拌した。次に5-アミノ-3-メチルイソキサゾール(15 mg)を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮した。続いて残渣をクロマトグラフィー精製(クロロホルム:アセトン=2:1)し、表題の化合物を18.1 mg、収率31%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  2.18 (s, 3H), 3.98 (d,  $J=6.8$  Hz, 6H), 5.98 (s, 1H), 7.33 (dd,  $J=2.4, 9.0$  Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.58 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 8.17 (dd,  $J=3.9, 9.0$  Hz, 1H), 8.57 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 454 ( $M^+-1$ )

実施例14: N-{3-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレア

3-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]アニリン(42 mg)をクロロホルム(2.0 ml)、トリエチルアミン(0.13 ml)に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン(19 mg)を加えて室温で5分間攪拌した。次に3-アミノ-5-メチルイソキサゾール(14 mg)を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮し、乾固した。固形物にジエチルエーテルを加え、濾過した。濾液を濃縮し、メチルアルコールを加えて、出てきた結晶を濾過し、表題の化合物を8.8 mg、収率15%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  2.38 (s, 3H), 3.99 (d,  $J=5.9$  Hz, 6H), 6.55 (s, 1H), 7.40-7.42 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.84-7.86 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.08 (br, 1H), 9.60 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 454 ( $M^+-1$ )

実施例 15 : N- {3-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (3-メチル-5-イソキサゾリル) ウレア

3-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (84 mg) をクロロホルム (2.5 ml)、トリエチルアミン (0.25 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (38 mg) を加えて室温で5分間攪拌した。次に5-アミノ-3-メチルイソキサゾール (27 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮し、乾固した。得られた固体にジエチルエーテルを加え、固形物を濾過した。さらにメチルアルコールで洗い、表題の化合物を34.2 mg、収率30%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  2.18 (s, 3H), 3.99 (d,  $J=5.9$  Hz, 6H), 5.99 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.84-7.86 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.17 (br, 1H), 10.31 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 454 ( $M^+-1$ )

実施例 16 : N- {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (3-メチル-5-イソチアゾリル) ウレア

4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (40 mg) をクロロホルム (1.2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (20 mg) を加えて室温で5分間攪拌した。次に5-アミノ-3-メチルイソチアゾール塩酸塩 (22 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮した。続いて残渣をクロマトグラフィー精製 (クロロホルム : アセトン = 2 : 1) し、表題の化合物を17.5 mg、収率29.7%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  2.38 (s, 3H), 4.07 (d,  $J=4.4$  Hz, 6H), 6.40 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.47 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H),



7.55 (s, 1H), 8.60 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 436 ( $M^+ - 1$ )

実施例 17 : N- {2-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (3-メチル-5-イソチアゾリル) ウレア

2-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (43 mg) をクロロホルム (1.2 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (20 mg) を加えて室温で5分間攪拌した。次に5-アミノ-3-メチルイソチアゾール塩酸塩 (22 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮した。続いて残渣をクロマトグラフィー精製 (クロロホルム : アセトン = 2 : 1) し、表題の化合物を13.7 mg、収率22%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  2.30 (s, 3H), 3.99 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 6.68 (s, 1H), 7.34 (dd,  $J = 2.7, 9.0$  Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.13-8.17 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.77 (br, 1H), 10.94 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 470 ( $M^+ - 1$ )

実施例 18 : N- {3-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (3-メチル-5-イソチアゾリル) ウレア

3-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (84 mg) をクロロホルム (2.5 ml)、トリエチルアミン (0.50 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (38 mg) を加えて室温で5分間攪拌した。次に5-アミノ-3-メチルイソチアゾール (38 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮し、乾固した。ジエチルエーテルを加え、固形物を濾過した。さらにメチルアルコールで洗い、表題の化合物を32.2 mg、収率27%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  2.30 (s, 3H), 3.99 (d,  $J=5.61\text{ Hz}$ , 6H), 6.68 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.48 (dd,  $J=2.4\text{ Hz}$ , 8.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.85 (d,  $J=2.4$ , 1H), 8.55 (s, 1H), 9.46 (br, 1H), 10.59 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 470 ( $M^+-1$ )

実施例 19 : N- {3-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (1H-5-ピラゾリル) ウレア

3-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (20 mg) をクロロベンゼン (2 ml)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロベンゼン (0.5 ml) に溶解したトリホスゲン (18 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次に1H-5-ピラゾールアミン (10 mg) を加えて、さらに110°Cで一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を含ませた珪藻土に反応液を展開してクロロホルムで抽出し、抽出液の溶媒を留去した。残さをクロロホルム/メタノール展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を1 mg、収率4%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  4.05 (s, 3H)、4.07 (s, 3H)、5.93 (d,  $J=2.4\text{ Hz}$ , 1H)、6.34 (d,  $J=5.1\text{ Hz}$ , 1H)、7.20 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H)、7.43 (s, 1H)、7.52 (d,  $J=2.4\text{ Hz}$ , 1H)、7.55 (dd,  $J=2.7\text{ Hz}$ , 8.8 Hz, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.86 (d,  $J=2.4\text{ Hz}$ , 1H)、8.48 (d,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 440 ( $M^++1$ )

実施例 20 : N- {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - (1H-5-ピラゾリル) ウレア

4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (20 mg) をクロロベンゼン (1.5 ml)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15 ml) に溶解した後、クロロベンゼン (0.5 ml) に溶解したトリホスゲン (19 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次に1H-5

ーピラゾールアミン (10 mg) を加えて、さらに 100°C で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を含ませた珪藻土に反応液を展開してクロロホルムで抽出し、抽出液の溶媒を留去した。残さをクロロホルム／メタノール展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 3 mg、収率 11% で得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 424 ( $M^+ + 1$ )

実施例 21 : N- { 4- [ ( 6, 7-ジメトキシ-4-キノリル ) オキシ ] - 2-フルオロフェニル } -N' - ( 5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル )  
ウレア塩酸塩

4- [ ( 6, 7-ジメトキシ-4-キノリル ) オキシ ] - 2-フルオロアニリン (300 mg) をクロロホルム (6 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (142 mg) を加えて室温で 10 分間攪拌した。次に 2-アミノ-5-メチルチアゾール (119 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に氷水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗の後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後濃縮し得られた残さにエーテルを加え結晶化しろ別した。得られた結晶をクロマトグラフィー精製 (クロロホルム : アセトン = 2 : 1) し、10% 塩化水素メタノール溶液を加え濃縮し、得られた結晶をエーテルで洗浄し、表題の化合物を 380 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) :  $\delta$  2.47 (3H, d,  $J=1.5$  Hz), 4.11 (3H, s), 4.19 (3H, s), 6.82 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.08-7.15 (2H, m), 7.16 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 7.63 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.27 (1H, t,  $J=8.5$  Hz), 8.63 (1H, d,  $J=6.6$  Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 453 ( $M^+ - 1$ )

実施例 22 : N- { 2-クロロ-4- [ ( 6, 7-ジメトキシ-4-キノリル )  
オキシ ] フェニル } -N' - ( 4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル )  
ウレア

2-クロロ-4- [ ( 6, 7-ジメトキシ-4-キノリル ) オキシ ] アニリン (100 mg) をクロロホルム (10 ml)、ピリジン (0.1 ml) に溶解し

た後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン（45 mg）を加えて室温で10分間攪拌した。次に2-アミノ-4-メチルチアゾール（38 mg）を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に氷水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗の後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後濃縮し得られた残さにエーテルを加え結晶化し別した。得られた結晶をクロマトグラフィー精製（クロロホルム：アセトン＝2：1）し、表題の化合物を90 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  2.40 (3H, d,  $J=0.7$  Hz), 4.05 (3H, s), 4.05 (3H, s), 6.44 (1H, d,  $J=1.0$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 7.15 (1H, dd,  $J=2.7$  Hz,  $J=9.0$  Hz), 7.28 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.43 (1H, s), 7.52 (1H, s), 8.50 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.52 (1H, d,  $J=5.1$  Hz)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 469 ( $M^+-1$ )

実施例23 : N- {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - (4, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア

4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (95 mg) をクロロホルム (3 ml)、ピリジン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (45 mg) を加えて室温で10分間攪拌した。次に2-アミノ-4, 5-ジメチルチアゾール塩酸塩 (54 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に氷水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗の後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後濃縮し得られた残さにエーテルを加え結晶化し別した。得られた結晶をクロマトグラフィー精製（クロロホルム：アセトン＝2：1）し、表題の化合物を29 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  2.27 (3H, s), 2.28 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.05 (3H, s), 6.51 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 6.97-7.02 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.51 (1H, s), 8.39 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 8.5

1 (1 H, d,  $J = 5.4$  Hz)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 469 ( $M^+ + 1$ )

実施例 24 : N- {2-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (4, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア

2-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-4, 5-ジメチルチアゾール塩酸塩 (55 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を62 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.49 (1 H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.46 (1 H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.50 (1 H, s), 7.41 (1 H, s), 7.24-7.26 (1 H, m), 7.11 (1 H, dd,  $J = 2.7$  Hz,  $J = 9.0$  Hz), 6.48 (1 H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.03 (3 H, s), 4.03 (3 H, s), 2.26 (3 H, s), 2.24 (3 H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 483, 485 ( $M^+ - 1$ )

実施例 25 : N- {3-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (4, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア

3-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-4, 5-ジメチルチアゾール塩酸塩 (55 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾

燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム／アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を29mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  8.46 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.59 (1H, s), 7.48 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=8.8$  Hz), 7.43 (1H, s), 7.23–7.26 (1H, m), 7.17 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.31 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 4.05 (3H, s), 4.03 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.19 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 483, 485 ( $M^+-1$ )

実施例26 : N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N'-(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-(トリフルオロメチル)アニリン (100mg) をクロロホルム (5ml)、トリエチルアミン (0.5ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-4,5-ジメチルチアゾール塩酸塩 (55mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム／アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を43mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  8.50 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.26 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.42–7.46 (2H, m), 7.35 (1H, dd,  $J=3.0$  Hz,  $J=9.0$  Hz), 6.48 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 4.04 (3H, s), 4.03 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.21 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 517 ( $M^+-1$ )

実施例 27 : N- { 4- [ ( 6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - ( 1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア塩酸塩

4- [ ( 6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン ( 12 g) をクロロホルム ( 350 ml) 、トリエチルアミン ( 50 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 12 g) を加えて室温で30分間攪拌した。次に2-アミノチアゾール ( 4.77 g) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に氷水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗の後無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後濃縮し得られた残さにエーテルを加え結晶化しろ別した。得られた結晶をさらにメタノールで洗浄しろ別した。このものに10%塩化水素メタノール溶液を加え濃縮し、得られた結晶をエーテル・エタノールの混液で洗浄し表題の化合物を11.5 g得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.00 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.41 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.30-8.37 (m, 1H), 8.85 (d,  $J=6.6$  Hz, 1H), 9.35 (brs, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 441 ( $M^++1$ )

実施例 28 : N- { 4- [ ( 6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - ( 4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア塩酸塩

4- [ ( 6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン ( 10 g) をクロロホルム ( 300 ml) 、トリエチルアミン ( 40 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 10 g) を加えて室温で30分間攪拌した。次に2-アミノ-4-メチルチアゾール ( 4.36 g) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に氷水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗の後無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後濃縮し得られた残さにエーテルを加え結晶化しろ別した。得られた結晶をクロマトグラフィー精製 (クロロホルム : アセトン = 2 : 1) した。得られた精製物に1

0%塩化水素メタノール溶液を加え濃縮し、得られた結晶をエーテル洗浄し表題の化合物を6.0 g得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  2.24 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.71 (s, 1H), 7.00 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 7.26–7.31 (m, 1H), 7.55–7.60 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.29–8.36 (m, 1H), 8.84 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 455 ( $M^++1$ )

実施例 29 : エチル 2- {2- [ ( {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン} カルボニル) アミノ] -1, 3-チアゾール-4-イル} アセテート

4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (30 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解した後、トリエチルアミン (0.3 ml) を加え、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (27 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。つぎに、クロロホルム (0.6 ml) に溶解させた (2-アミノ-4-チアゾリル) 酢酸エチルエステル (76 mg) を加えて、室温で更に一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで分液抽出を行い、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた有機相を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を22 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  1.29 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz), 3.76 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.23 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz), 6.73 (s, 1H), 6.52 (d, 1H,  $J=5.4$  Hz), 6.97–7.02 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.35 (t, 1H,  $J=9.0$  Hz), 8.52 (d, 1H,  $J=5.4$  Hz)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 525 ( $M^+-1$ )



実施例 30 : N - [ 4 - ( t e r t - ブチル ) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イ  
ル ] - N ' - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フ  
ルオロフェニル } ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロアニリ  
ン ( 30 mg ) をクロロホルム ( 3 ml ) に溶解した後、トリエチルアミン ( 0 .  
3 ml ) を加え、クロロホルム ( 0 . 2 ml ) に溶解したトリホスゲン ( 27 m  
g ) を加えて室温で 30 分間攪拌した。つぎに、クロロホルム ( 0 . 6 ml ) に  
溶解させた 2 - アミノ - 4 - t - ブチルチアゾール ( 64 mg ) を加えて、室温  
で更に一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで分液抽出を行い、飽和  
食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた有機相を減圧下濃縮  
し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーに  
より精製し、表題の化合物を 26 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  , 400 MHz ) :  $\delta$  1.36 ( s , 9 H ) , 4.06  
( s , 3 H ) , 4.06 ( s , 3 H ) , 6.41 ( s , 1 H ) , 6.54 ( d ,  
1 H ,  $J = 5.4 \text{ Hz}$  ) , 7.00 - 7.04 ( m , 2 H ) , 7.45 ( s , 1  
H ) , 7.53 ( s , 1 H ) , 8.48 ( t , 1 H ,  $J = 8.5 \text{ Hz}$  ) , 8.5  
3 ( d , 1 H ,  $J = 5.1 \text{ Hz}$  )

質量分析値 ( ESI-MS , m/z ) : 495 (  $\text{M}^+ - 1$  )

実施例 31 : エチル 2 - { 2 - [ ( { 2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ  
- 4 - キノリル ) オキシ ] アニリノ } カルボニル ) アミノ ] - 1 , 3 - チアゾー  
ル - 4 - イル } アセテート

2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリン  
( 30 mg ) をクロロホルム ( 3 ml ) に溶解した後、トリエチルアミン ( 0 .  
3 ml ) を加え、クロロホルム ( 0 . 2 ml ) に溶解したトリホスゲン ( 27 m  
g ) を加えて室温で 30 分間攪拌した。つぎに、クロロホルム ( 0 . 6 ml ) に  
溶解させた ( 2 - アミノ - 4 - チアゾリル ) 酢酸エチルエステル ( 76 mg ) を  
加えて、室温で更に一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで分液抽出  
を行い、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた有機相  
を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開するシリカゲルクロマト

グラフィーにより精製し、表題の化合物を23mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  1.23 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz), 3.76 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.21 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz), 6.51 (d, 1H,  $J=5.4$  Hz), 6.75 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H,  $J=2.7$  Hz,  $J=9.0$  Hz), 7.27 (d, 1H,  $J=2.7$  Hz), 7.44 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.46 (d, 1H,  $J=9.0$  Hz), 8.52 (d, 1H,  $J=5.4$  Hz)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 541 ( $M^+-1$ )

実施例32 : N-(5-ブromo-1, 3-チアゾール-2-イル)-N'-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (30mg) をクロロホルム (3ml) に溶解した後、トリエチルアミン (0.3ml) を加え、クロロホルム (0.2ml) に溶解したトリホスゲン (27mg) を加えて室温で30分間攪拌した。つぎに、クロロホルム (0.6ml) に溶解させた2-アミノ-5-ブromotiazol臭素酸塩 (106mg) を加えて、室温で更に一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで分液抽出を行い、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた有機相を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を6mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 4.04 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.48 (d, 1H,  $J=5.4$  Hz), 7.16 (dd, 1H,  $J=2.7$  Hz,  $J=9.0$  Hz), 7.26 (d, 1H,  $J=2.7$  Hz), 7.35 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.41 (d, 1H,  $J=9.0$  Hz), 8.51 (d, 1H,  $J=5.4$  Hz)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 534 ( $M^+-1$ )

実施例 33 : N-[4-(tert-ブチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (30 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解した後、トリエチルアミン (0.3 ml) を加え、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (27 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。つぎに、クロロホルム (0.6 ml) に溶解させた2-アミノ-4-tert-ブチルチアゾール (64 mg) を加えて、室温で更に一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで分液抽出を行い、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた有機相を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を14 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  1.36 (s, 9H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.42 (s, 1H), 6.54 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 7.15 (dd, 1H,  $J=2.7\text{ Hz}$ ,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.28 (d, 1H,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.45 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.40 (d, 1H,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.53 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ )

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 511 ( $M^+-1$ )

実施例 34 : N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(5-クロロ-1,3-チアゾール-2-イル)ウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (30 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解した後、トリエチルアミン (0.3 ml) を加え、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (27 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。つぎに、クロロホルム (0.6 ml) に溶解させた2-アミノ-5-クロロチアゾール (70 mg) を加えて、室温で更に一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで分液抽出を行い、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた有機相を減圧下濃縮し、

残渣をクロロホルム／アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 6 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.50 (d, 1H,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.15 (dd, 1H,  $J=2.7\text{ Hz}$ ,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.26–7.27 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.38 (t, 1H,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.52 (d, 1H,  $J=5.4\text{ Hz}$ )

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 489, 491 ( $M^+-1$ )

実施例 35 : N-(5-ブロモ-1, 3-チアゾール-2-イル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロアニリン (30 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解した後、トリエチルアミン (0.3 ml) を加え、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (27 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。つぎに、クロロホルム (0.6 ml) に溶解させた 2-アミノ-5-ブロモチアゾール臭素酸塩 (106 mg) を加えて、室温で更に一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで分液抽出を行い、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた有機相を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム／アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 5 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.56 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 7.13 (d, 1H,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.37–7.49 (m, 4H), 8.16 (t, 1H,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.50 (d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 8.99 (br, 1H), 11.02 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 518, 520 ( $M^+-1$ )

実施例 36 : N- (5-アセチル-4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -N' - {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} ウレア

4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (30 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解した後、トリエチルアミン (0.3 ml) を加え、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (27 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。つぎに、クロロホルム (0.6 ml) に溶解させた5-アセチル-2-アミノ-4-メチルチアゾール (64 mg) を加えて、室温で更に一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで分液抽出を行い、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた有機相を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を6 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  2.47 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.57 (d, 1H,  $J=4.9$  Hz), 7.14 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.17 (t, 1H,  $J=9.0$  Hz), 8.51 (d, 1H,  $J=5.4$  Hz), 9.17 (s, 1H), 11.23 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 495 ( $M^+-1$ )

実施例 37 : N- (5-クロロ-1, 3-チアゾール-2-イル) -N' - {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} ウレア

4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (30 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解した後、トリエチルアミン (0.3 ml) を加え、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (27 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。つぎに、クロロホルム (0.6 ml) に溶解させた2-アミノ-5-クロロチアゾール (70 mg) を加えて、室温で更に一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで分液抽出を行い、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた有機相を減圧下濃縮し、

残渣をクロロホルム／アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を12mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.57 (d, 1H,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.13–7.15 (m, 1H), 7.37–7.40 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.16 (t, 1H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.51 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 9.00 (s, 1H), 11.01 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 473 ( $M^+-1$ )

実施例38 : N- {2-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア

2-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (100mg) をクロロホルム (5ml)、トリエチルアミン (0.5ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノチアゾール (49mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム／アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を31mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  8.61 (1H, s), 8.47 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, s), 7.44 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.31 (1H, s), 7.18–7.24 (1H, m), 6.91 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 4.05 (3H, s), 4.05 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 456 ( $M^+-1$ )

実施例 39 : N- {2-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア

2-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-5-メチルチアゾール (58 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を18 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.56 (1H, s), 8.41 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.45 (1H, s), 7.29 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.26 (1H, s), 7.13 (1H, dd,  $J=2.7$  Hz,  $J=9.0$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J=1.4$  Hz), 4.00 (3H, s), 3.99 (3H, s), 2.34 (3H, d,  $J=1.0$  Hz)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 470 ( $M^+-1$ )

実施例 40 : N- {2-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (4, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア

2-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-4, 5-ジメチルチアゾール塩酸塩 (50 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を33 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.61 (1H, s), 8.48

(1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, s), 7.34 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=2.7\text{ Hz}$ ,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 4.05 (3H, s), 4.05 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.24 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 484 ( $M^+-1$ )

実施例 41: N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]アニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-4-メチルチアゾール (60 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を15 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.57 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, s), 7.30-7.35 (1H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 6.35 (1H, s), 4.00 (6H, s), 2.31 (3H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ )

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 470 ( $M^+-1$ )

実施例 42: N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]アニリン (40 mg) をクロロホルム (1.2 ml)、トリエチルアミン (0.1 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (20 mg) を加えて室温で5分間攪拌した。次に2-アミノチアゾール (15 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機



相を濃縮した。続いて残渣をクロマトグラフィー精製（クロロホルム：アセトン＝2：1）し、表題の化合物を19.0mg、収率33.4%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  3.99 (d,  $J=4.88$  Hz, 6H), 7.12 (br, 1H), 7.26 (d,  $J=8.78$  Hz, 2H), 7.37–7.39 (m, 2H), 7.55–7.59 (m, 3H), 8.54 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 422 ( $M^+-1$ )

実施例43 : N- {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア

4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (40mg) をクロロホルム (1.2ml)、トリエチルアミン (0.1ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (20mg) を加えて室温で5分間攪拌した。次に2-アミノ-5-メチルチアゾール (17mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮した。続いて残渣をクロマトグラフィー精製（クロロホルム：アセトン＝2：1）し、表題の化合物を22.5mg、収率38.2%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  2.38 (d,  $J=1.2$  Hz, 3H), 4.07 (s, 6H), 6.96 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J=2.2$  Hz, 9.0 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.61 (dd,  $J=2.20$ , 9.03 Hz, 2H), 8.60 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 436 ( $M^+-1$ )

実施例44 : N- {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア

4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (40mg) をクロロホルム (1.2ml)、トリエチルアミン (0.1ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (20mg) を加えて室温で5分間攪拌した。次に2-アミノ-4-メチルチアゾール (17mg) を加えて、さら

に室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮した。続いて残渣をクロマトグラフィー精製（クロロホルム：アセトン＝2：1）し、表題の化合物を11.8mg、収率20.0%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  2.38 (d,  $J=0.97\text{ Hz}$ , 3H), 4.07 (d,  $J=1.2\text{ Hz}$ , 6H), 6.41 (d,  $J=1.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.23–7.27 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.64 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H), 8.62 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 436 ( $M^+-1$ )

実施例45 : N- { 4- [ ( 6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル } -N'- ( 4, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア

4- [ ( 6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (40mg) をクロロホルム (1.2ml)、トリエチルアミン (0.2ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (20mg) を加えて室温で5分間攪拌した。次に2-アミノ-4, 5-ジメチルチアゾール塩酸塩 (24mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮した。続いて残渣をクロマトグラフィー精製（クロロホルム：アセトン＝2：1）し、表題の化合物を25.8mg、収率42%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  2.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.98 (d,  $J=5.1\text{ Hz}$ , 6H), 7.24 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.38 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.57 (d,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 8.54 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 450 ( $M^+-1$ )

実施例 46 : N- {3-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア

3-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (84 mg) をクロロホルム (2.5 ml)、トリエチルアミン (0.25 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (38 mg) を加えて室温で5分間攪拌した。次に2-アミノチアゾール (28 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮し、乾固した。次に固体にジエチルエーテルを加え、固形物を濾過した。さらにメチルアルコールで洗い、表題の化合物を77.5 mg、収率66%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  3.99 (d,  $J=5.4$  Hz, 6H), 7.13 (br, 1H), 7.38 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.46 (dd,  $J=2.2$  Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.89 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 8.54 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 456 ( $M^+ - 1$ )

実施例 47 : N- {3-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア

3-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (84 mg) をクロロホルム (2.5 ml)、トリエチルアミン (0.25 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (38 mg) を加えて室温で5分間攪拌した。次に2-アミノ-5-メチルチアゾール (32 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮し、乾固した。次に固体にジエチルエーテルを加え、固形物を濾過した。さらにメチルアルコールで洗い、表題の化合物を81.5 mg、収率70%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  2.32 (s, 3H), 3.99 (d,  $J=5.6$  Hz, 6H), 7.04 (br, 1H), 7.40-7.

4.7 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.88 (br, 1H), 8.55 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 470 ( $M^+ - 1$ )

実施例 48 : N- {3-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア

3-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (84 mg) をクロロホルム (2.5 ml)、トリエチルアミン (0.25 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (38 mg) を加えて室温で5分間攪拌した。次に2-アミノ-4-メチルチアゾール (32 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮し、乾固した。次に固体にジエチルエーテルを加え、固形物を濾過した。さらにメチルアルコールで洗い、表題の化合物を78.3 mg、収率68%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  2.23 (s, 3H), 3.99 (d,  $J=5.61$  Hz, 6H), 6.64 (br, 1H), 7.39-7.48 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.89 (br, 1H), 8.54 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 470 ( $M^+ - 1$ )

実施例 49 : N- {3-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N' - (4, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア

3-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (84 mg) をクロロホルム (2.5 ml)、トリエチルアミン (0.50 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (38 mg) を加えて室温で5分間攪拌した。次に2-アミノ-4, 5-ジメチルチアゾール塩酸塩 (42 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮し、乾固した。次に固体にジエチルエーテルを加え、固形物を濾過した。さらにメチルアルコールで洗い、表

題の化合物を 86.4 mg、収率 68% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  2.13 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.99 (d,  $J=5.9$  Hz, 6H), 7.38–7.49 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.88 (br, 1H), 8.54 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 484 ( $M^+-1$ )

実施例 50 : N- {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - [5- (トリフルオロメチル) -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル] ウレア

4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で 15 分間攪拌した。次に 2-アミノ-5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾール (70 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 43 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.45–8.50 (1H, m), 7.53–7.56 (1H, m), 7.48–7.52 (1H, m), 7.39–7.43 (1H, m), 7.00–7.24 (2H, m), 6.42–6.48 (1H, m), 4.03 (6H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 490 ( $M^+-1$ )

実施例 51 : N- {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - [5- (トリフルオロメチル) -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル] ウレア

4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を

加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-5-トリフルオロメチル-1,3,4-チアジアゾール(70mg)を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を62mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  8.52 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.20 (1H, dd,  $J=8.9$  Hz,  $J=8.9$  Hz), 7.48 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.00-7.08 (2H, m), 6.53 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 4.04 (3H, s), 4.03 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 508 ( $M^+-1$ )

実施例52 : N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]}-3-フルオロフェニル}-N'-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-3-フルオロアニリン(100mg)をクロロホルム(5ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0.5ml)に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン(100mg)を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-5-トリフルオロメチル-1,3,4-チアジアゾール(70mg)を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を72mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  8.30-8.60 (1H, m), 7.00-7.70 (5H, m), 6.30-6.50 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.03 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 508 ( $M^+-1$ )

実施例 5 3 : N- { 4- [ ( 6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - [ 5- (トリフルオロメチル) -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル] ウレア

4- [ ( 6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルアニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml ) 、ジイソプロピルエチルアミン ( 0.5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で 15 分間攪拌した。次に 2-アミノ-5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾール ( 68 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 70 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz ) :  $\delta$  8.40 ( 1H, d,  $J=6.6$  Hz ), 7.60-7.65 ( 1H, m ), 7.55 ( 1H, s ), 7.39 ( 1H, s ), 6.99 ( 1H, d,  $J=8.8$  Hz ), 6.24 ( 1H, d,  $J=5.4$  Hz ), 4.01 ( 3H, s ), 3.99 ( 3H, s ), 2.30 ( 3H, s ), 2.12 ( 3H, s )

質量分析値 ( ESI-MS,  $m/z$  ) : 518 (  $M^+-1$  )

実施例 5 4 : N- { 4- [ ( 6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - ( 5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ウレア

4- [ ( 6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml ) 、ジイソプロピルエチルアミン ( 0.5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で 15 分間攪拌した。次に 2-アミノ-5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール ( 47 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 49 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz ) :  $\delta$  8.41 ( 1H, d,  $J=5.4$

H z), 7.56 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.20–7.25 (2H, m), 7.07 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 6.38 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 3.98 (6H, s), 2.46 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 436 ( $M^+-1$ )

実施例 55: N- {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルフェニル} -N' - (5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ウレア

4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール (49 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を40 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 40.0 MHz):  $\delta$  8.46 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.03–8.15 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.40 (1H, s), 6.95–7.07 (3H, m), 6.46 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 4.03 (6H, s), 2.51 (3H, s), 2.28 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 450 ( $M^+-1$ )

実施例 56: N- {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-メチルフェニル} -N' - (5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ウレア

4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-メチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を



加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール(49mg)を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を58mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  8.38 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.53 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.15–7.21 (2H, m), 6.25 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 4.00 (3H, s), 3.99 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.06 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 450 ( $M^+-1$ )

実施例57 : N-{4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ウレア

4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルアニリン(100mg)をクロロホルム(5ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0.5ml)に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン(100mg)を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール(43mg)を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を52mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  8.36 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.71 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.90–7.00 (2H, m), 6.21 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 4.00 (3H, s), 3.98 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.05 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 464 ( $M^+ - 1$ )

実施例 58 : N- {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - (5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ウレア

4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール (52 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を52 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.46 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.20-8.30 (1H, m), 7.44-7.46 (1H, m), 7.37 (1H, s), 6.90-7.00 (2H, m), 6.47 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 3.99 (3H, s), 3.98 (3H, s), 2.64 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 454 ( $M^+ - 1$ )

実施例 59 : N- {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ウレア

4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール (45 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を72 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.43 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.63 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.51 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.11 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 6.41 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 3.99 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.03 (2H, q,  $J=7.6$  Hz), 1.41 (3H, t,  $J=7.6$  Hz)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 450 ( $M^+-1$ )

実施例 60 : N- {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルフェニル} -N' - (5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ウレア

4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール (42 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を68 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.43 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.49 (1H, s), 7.37 (1H, s), 6.98-7.05 (2H, m), 6.44 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 3.99 (6H, s), 2.98 (2H, q,  $J=7.6$  Hz), 2.39 (3H, s), 1.36 (3H, t,  $J=7.6$  Hz)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 464 ( $M^+-1$ )

実施例 61 : N- {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-メチルフェニル} -N' - (5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ウレア

4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-メチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.

5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール (43 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を71 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.39 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.17 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.48 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.36 (1H, s), 7.18–7.30 (2H, m), 6.28 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 4.00 (3H, s), 3.99 (3H, s), 2.90 (2H, q,  $J=7.6$  Hz), 2.09 (3H, s), 1.27 (3H, t,  $J=7.6$  Hz)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 464 ( $M^+-1$ )

実施例62 : N- {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ウレア

4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール (44 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を53 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.38 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.56 (1H, s), 7.37 (1H, s), 6.97 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.24 (1H,

d,  $J=5.1$  Hz), 4.01 (3H, s, ), 3.99 (3H, s), 2.99 (2H, q,  $J=7.6$  Hz), 2.32 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.36 (3H, t,  $J=7.6$  Hz)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 478, 479 ( $M^+-1$ )

実施例 63: N- {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - (5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ウレア

4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール (43 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を49 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.46 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.22 (1H, q,  $J=9.1$  Hz), 7.45 (1H, s), 7.37 (1H, s), 6.92-7.00 (2H, m), 6.47 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 3.99 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.01 (2H, q,  $J=7.6$  Hz), 1.38 (3H, t,  $J=7.6$  Hz)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 468, 469 ( $M^+-1$ )

実施例 64: N- {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロフェニル} -N' - (5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ウレア

4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -3-フルオロアニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-5-エチル-1, 3, 4-チ

アジアゾール (41 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム／アセトンで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 53 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.44 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 8.26 (1H, bs), 7.68 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=12.0$  Hz), 7.53 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.28–7.33 (1H, m), 7.15–7.22 (2H, m), 6.37 (1H, dd,  $J=1.0$  Hz,  $J=5.4$  Hz), 4.00 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.04 (2H, q,  $J=7.5$  Hz), 1.41 (3H, t,  $J=7.6$  Hz)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 468 ( $M^+-1$ )

実施例 65 : N- {2-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ウレア

2-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で 15 分間攪拌した。次に 2-アミノ-5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール (41 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム／アセトンで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 21 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.46 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.45 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.22 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J=2.7$  Hz,  $J=9.0$  Hz), 6.46 (1H, d,  $J=5.2$  Hz)

z), 3.99 (3H, s), 3.98 (3H, s), 2.99 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 1.37 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 484 ( $M^+ - 1$ )

実施例 66: N- {3-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ウレア

3-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール (41 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を48 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.48 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.59 (1H, s), 7.45-7.52 (2H, m), 7.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.33 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 4.05 (3H, s), 4.04 (3H, s), 3.01 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 1.40 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 484, 486 ( $M^+ - 1$ )

実施例 67: N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (5-シクロプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ウレア

2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-5-シクロプロピル-1, 3,

4-チアジアゾール (55 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム／アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を32 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.51 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.27 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.14 (1H, d, d,  $J=2.7$  Hz,  $J=9.0$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 4.04 (3H, s), 4.03 (3H, s), 2.23–2.31 (1H, m), 1.07–1.23 (4H, m)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 496, 498 ( $\text{M}^+ - 1$ )

実施例 68 : N- {3-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' - (5-シクロプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ウレア

3-クロロ-4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-5-シクロプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール (55 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム／アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を42 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.43 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.37 (1H, br s), 7.81 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.54 (1H, s), 7.50 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz,  $J=2.7$  Hz), 7.37 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.28 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 4.01 (3H, s), 3.99 (3H,



s), 2.22-2.31 (1H, m), 1.15-1.22 (2H, m), 1.12-1.08 (2H, m)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 496 ( $M^+ - 1$ )

実施例 69 : N-(5-シクロプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-N'-{4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} ウレア

4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-5-シクロプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール (55 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を55 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 8.40 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.80 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.37 (1H, s), 6.91 (1H, s), 6.27 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 5.27 (1H, brs), 4.00 (3H, s), 3.99 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.13-2.27 (1H, m), 2.11 (3H, s), 1.10-1.20 (2H, m), 0.98-1.08 (2H, m)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 490 ( $M^+ - 1$ )

実施例 70 : N-{4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル}-N'-[5-(エチルスルファニル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル] ウレア

4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-5-エチルチオ-1, 3, 4-チアジア

アゾール (55 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム／アセトンで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 31 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.45 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 8.18 (1H, dd,  $J=9.1$  Hz,  $J=9.1$  Hz), 8.09 (1H, brs), 7.44 (1H, s), 7.37 (1H, s), 6.90–7.00 (2H, m), 6.47 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 3.99 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.16 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 1.37 (3H, t,  $J=7.3$  Hz)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 500 ( $M^+-1$ )

実施例 71 : N- {4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} -N' - [5- (エチルスルファニル) -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル] ウレア

4- [ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-5-エチルチオ-1, 3, 4-チアジアゾール (60 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム／アセトンで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 53 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  8.38 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.56 (1H, s), 7.52 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.37 (1H, s), 6.95 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.23 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 4.01 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.13 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 2.28 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.37 (3H, t,  $J=7.3$  Hz)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 510 ( $M^+ - 1$ )

実施例 72 : N - { 2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル )  
オキシ ] フェニル } - N' - [ 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チア  
ジアゾール - 2 - イル ] ウレア

2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml ) 、トリエチルアミン ( 0.5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で 15 分間攪拌した。次に 2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 65 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 48 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  , 400 MHz ) :  $\delta$  8.52 ( 1H, d,  $J = 5.2$  Hz ) , 8.28 ( 1H, d,  $J = 9.0$  Hz ) , 7.93 ( 1H, s ) , 7.48 - 7.54 ( 1H, m ) , 7.38 - 7.44 ( 1H, m ) , 7.29 ( 1H, d,  $J = 2.7$  Hz ) , 7.10 - 7.20 ( 1H, m ) , 6.52 ( 1H, d,  $J = 5.2$  Hz ) , 4.04 ( 3H, s ) , 4.03 ( 3H, s )

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 524 ( $M^+ - 1$ )

実施例 73 : N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル )  
オキシ ] フェニル } - N' - [ 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チア  
ジアゾール - 2 - イル ] ウレア

3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml ) 、トリエチルアミン ( 0.5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で 15 分間攪拌した。次に 2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 65 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロ

ロホルム／アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題化合物30を63mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  8.42 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.84 (1H, brs), 7.67 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.55 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.30 (1H, dd,  $J=2.7$  Hz,  $J=8.8$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.28 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 4.00 (3H, s), 3.97 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 524 ( $M^+-1$ )

実施例74 : N-[5-(tert-ブチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロアニリン (100mg) をクロロホルム (5ml)、トリエチルアミン (0.5ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-5-tert-ブチル-1,3,4-チアジアゾール (65mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム／アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を49mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  8.51 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.30 (1H, dd,  $J=8.9$  Hz,  $J=8.9$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.42 (1H, s), 6.97-7.04 (2H, m), 6.53 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 4.04 (3H, s), 4.03 (3H, s), 1.39 (9H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 496 ( $M^+-1$ )

実施例 75 : N - [ 5 - ( t e r t - ブチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] - N' - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 , 3 - ジメチルフェニル } ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 , 3 - ジメチルアニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml ) 、トリエチルアミン ( 0 . 5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で 15 分間攪拌した。次に 2 - アミノ - 5 - t e r t - ブチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 65 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開する H P L C により精製し、表題の化合物を 28 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  , 400 MHz ) :  $\delta$  8 . 43 ( 1 H , d ,  $J = 5 . 2$  Hz ) , 7 . 66 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 5$  Hz ) , 7 . 61 ( 1 H , s ) , 7 . 42 ( 1 H , s ) , 7 . 01 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 8$  Hz ) , 6 . 29 ( 1 H , d ,  $J = 5 . 1$  Hz ) , 4 . 05 ( 3 H , s ) , 4 . 04 ( 3 H , s ) , 2 . 37 ( 3 H , s ) , 2 . 14 ( 3 H , s ) , 1 . 38 ( 9 H , s )

質量分析値 ( E S I - M S ,  $m/z$  ) : 506 (  $M^+ - 1$  )

実施例 1 ~ 75 に記載の化合物の構造を示すと下記の通りである。

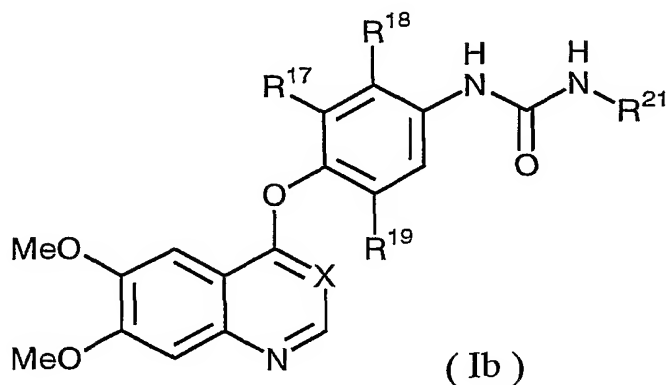


表 1

実施例	X	R <sup>17</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>19</sup>	R <sup>21</sup>	Q	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>
1	CH	Cl	H	H	(i)	O	H	H
2	CH	Cl	H	H	(ii)	O	CH <sub>3</sub>	H
3	CH	F	H	H	(i)	O	H	H
4	CH	H	Cl	H	(i)	O	CH <sub>3</sub>	H
5	CH	H	Cl	H	(ii)	O	CH <sub>3</sub>	H
6	CH	H	F	H	(ii)	O	CH <sub>3</sub>	H
7	CH	F	H	H	(ii)	O	CH <sub>3</sub>	H
8	CH	F	H	H	(i)	O	CH <sub>3</sub>	H
9	CH	H	F	H	(i)	O	CH <sub>3</sub>	H
10	N	H	H	H	(i)	O	CH <sub>3</sub>	H
11	N	H	H	H	(ii)	O	CH <sub>3</sub>	H
12	N	H	Cl	H	(i)	O	CH <sub>3</sub>	H
13	N	H	Cl	H	(ii)	O	CH <sub>3</sub>	H
14	N	Cl	H	H	(i)	O	CH <sub>3</sub>	H
15	N	Cl	H	H	(ii)	O	CH <sub>3</sub>	H
16	N	H	H	H	(ii)	S	CH <sub>3</sub>	H
17	N	H	Cl	H	(ii)	S	CH <sub>3</sub>	H
18	N	Cl	H	H	(ii)	S	CH <sub>3</sub>	H
19	CH	Cl	H	H	(ii)	NH	H	H
20	CH	H	F	H	(ii)	NH	H	H
21	CH	H	F	H	(iii)	S	CH <sub>3</sub>	H
22	CH	H	Cl	H	(iii)	S	H	CH <sub>3</sub>
23	CH	H	F	H	(iii)	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
24	CH	H	Cl	H	(iii)	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
25	CH	Cl	H	H	(iii)	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
26	CH	H	CF <sub>3</sub>	H	(iii)	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

27	CH	H	F	H	(iii)	S	H	H
28	CH	H	F	H	(iii)	S	H	CH <sub>3</sub>
29	CH	H	F	H	(iii)	S	H	A
30	CH	H	F	H	(iii)	S	H	tBu
31	CH	H	Cl	H	(iii)	S	H	A
32	CH	H	Cl	H	(iii)	S	Br	H
33	CH	H	Cl	H	(iii)	S	H	tBu
34	CH	H	Cl	H	(iii)	S	Cl	H
35	CH	H	F	H	(iii)	S	Br	H
36	CH	H	F	H	(iii)	S	Ac	CH <sub>3</sub>
37	CH	H	F	H	(iii)	S	Cl	H
38	N	H	Cl	H	(iii)	S	H	H
39	N	H	Cl	H	(iii)	S	CH <sub>3</sub>	H
40	N	H	Cl	H	(iii)	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
41	N	H	Cl	H	(iii)	S	H	CH <sub>3</sub>
42	N	H	H	H	(iii)	S	H	H
43	N	H	H	H	(iii)	S	CH <sub>3</sub>	H
44	N	H	H	H	(iii)	S	H	CH <sub>3</sub>
45	N	H	H	H	(iii)	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
46	N	Cl	H	H	(iii)	S	H	H
47	N	Cl	H	H	(iii)	S	CH <sub>3</sub>	H
48	N	Cl	H	H	(iii)	S	H	CH <sub>3</sub>
49	N	Cl	H	H	(iii)	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
50	CH	H	H	H	(iv)	S	CF <sub>3</sub>	H
51	CH	H	F	H	(iv)	S	CF <sub>3</sub>	H
52	CH	F	H	H	(iv)	S	CF <sub>3</sub>	H
53	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(iv)	S	CF <sub>3</sub>	H

54	CH	H	H	H	(iv)	S	CH <sub>3</sub>	H
55	CH	H	CH <sub>3</sub>	H	(iv)	S	CH <sub>3</sub>	H
56	CH	CH <sub>3</sub>	H	H	(iv)	S	CH <sub>3</sub>	H
57	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(iv)	S	CH <sub>3</sub>	H
58	CH	H	F	H	(iv)	S	CH <sub>3</sub>	H
59	CH	H	H	H	(iv)	S	Et	H
60	CH	H	CH <sub>3</sub>	H	(iv)	S	Et	H
61	CH	CH <sub>3</sub>	H	H	(iv)	S	Et	H
62	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(iv)	S	Et	H
63	CH	H	F	H	(iv)	S	Et	H
64	CH	F	H	H	(iv)	S	Et	H
65	CH	H	Cl	H	(iv)	S	Et	H
66	CH	Cl	H	H	(iv)	S	Et	H
67	CH	H	Cl	H	(iv)	S	cPr	H
68	CH	Cl	H	H	(iv)	S	cPr	H
69	CH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(iv)	S	cPr	H
70	CH	H	F	H	(iv)	S	EtS	H
71	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(iv)	S	EtS	H
72	CH	H	Cl	H	(iv)	S	CF <sub>3</sub>	H
73	CH	Cl	H	H	(iv)	S	CF <sub>3</sub>	H
74	CH	H	F	H	(iv)	S	tBu	H
75	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(iv)	S	tBu	H

A : エトキシカルボニルメチル、tBu : t-ブチル、Ac : アセチル、Et : エチル、cPr : シクロプロピル、EtS : エチルチオ。



薬理試験例 1 : E L I S A法を用いるK D Rリン酸化阻害活性の測定

ヒトKDRをトランスフェクションしたN I H 3 T 3細胞 (Sawano A et al., Cell Growth & Differentiation, 7, 213-221 (1996), “Flt-1 but not KDR/Flk-1 tyrosine kinase is a receptor for placenta growth factor, which is related to vascular endothelial growth factor” ) を5%炭酸ガスインキュベーター内において10%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地 (G I B C O B R L社より購入) で50~70%コンフルエントとなるまで培養した。ハーベストした細胞を同培地でコラーゲンタイプ1コート96ウェル平底プレートに $1.5 \times 10^4$ 個/ウェルとなるように播種し37℃で1晩培養した。0.1%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地に交換し、ジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質を各ウェルに添加して37℃で更に1時間培養した。ヒト組換え型血管内皮増殖因子 (以下、V E G Fと略す) を最終濃度が100 ng/mlとなるように添加し、37℃で2分間細胞を刺激した。培地を除去し細胞をリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) で洗浄後、可溶化緩衝液 (20 mM H E P E S (pH 7.4)、150 mM N a C l、0.2% T r i t o n X-100、10% G l y c e r o l、5 mM オルトバナジル酸ナトリウム、5 mM エチレンジアミン4酢酸2ナトリウム、2 mM N a<sub>4</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>) を50  $\mu$ l 添加し、4℃で2時間振蕩して細胞抽出液を調製した。

E L I S A用マイクロプレート (M a x i s o r p ; N U N C社より購入) に5  $\mu$ g/mlの抗ホスホーチロシン抗体 (P Y 2 0 ; T r a n s d u c t i o n L a b o r a t o r i e s社より購入) を含むリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) を50  $\mu$ l 加えて、4℃で1晩静置し固相化を行った。プレートを洗浄した後、ブロッキング液を300  $\mu$ l 添加し室温で2時間静置してブロッキングを行った。洗浄後、上記の細胞抽出液を全量移し4℃で1晩静置した。洗浄後、抗KDR抗体 (サンタクルーズ社より購入) を室温1時間反応させ、さらに洗浄後、ペルオキシダーゼ標識した抗ウサギ I g 抗体 (アマシャム社より購入) を室温1時間反応させた。洗浄後、ペルオキシダーゼ用発色基質 (住友ベークライト社より購入) を添加して反応を開始した。適当な発色が得られた後、反応停止液を添加し反応を止めマイクロプレートリーダーにより450 nmの吸光度を測定した。

薬物を添加せず V E G F を添加した場合の吸光度を 1 0 0 % の K D R リン酸化活性、薬物及び V E G F を添加していない場合の吸光度を 0 % の K D R リン酸化活性として各ウェルの K D R リン酸化活性を求めた。被験物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合における K D R のリン酸化に対する阻害率を求め、被験物質の K D R リン酸化 5 0 % 阻害濃度 ( I C <sub>50</sub> ) を算出した。

本発明の化合物群の代表例に関して、K D R リン酸化阻害活性を表 2 に示す。

表 2

	I C 5 0 ( $\mu$ M )
実施例 1	0 . 0 0 2 3
実施例 2	0 . 0 0 2
実施例 3	< 0 . 0 0 1
実施例 4	< 0 . 0 0 1
実施例 5	< 0 . 0 0 1
実施例 6	< 0 . 0 0 1
実施例 9	0 . 0 0 0 2
実施例 1 0	0 . 0 0 3 6
実施例 1 1	0 . 0 0 9 3
実施例 1 2	< 0 . 0 0 1
実施例 1 3	0 . 0 0 2 2
実施例 1 4	0 . 0 0 4 4
実施例 1 5	0 . 0 1 3 4
実施例 1 6	0 . 0 5 4 9
実施例 1 7	0 . 0 0 4 9
実施例 1 8	0 . 0 6 9 7
実施例 1 9	0 . 0 1 7 5
実施例 2 0	0 . 0 0 4 2
実施例 2 1	0 . 0 0 0 4
実施例 2 2	< 0 . 0 0 1
実施例 2 3	< 0 . 0 0 1
実施例 2 4	0 . 0 0 1
実施例 2 5	0 . 0 0 1 9
実施例 2 6	0 . 0 0 5
実施例 2 7	0 . 0 0 0 3
実施例 2 8	0 . 0 0 0 3
実施例 2 9	0 . 0 4 9 4
実施例 3 0	0 . 0 2 8 6
実施例 3 1	0 . 0 3 3 9
実施例 3 2	0 . 0 0 3 7
実施例 3 3	0 . 0 2 1 1
実施例 3 4	0 . 0 0 2 8
実施例 3 5	0 . 0 0 1 9

实施例 3 6	0. 0 0 1 2
实施例 3 7	0. 0 0 1 9
实施例 3 8	< 0. 0 0 1
实施例 3 9	< 0. 0 0 1
实施例 4 0	< 0. 0 0 1
实施例 4 2	0. 0 0 4 7
实施例 4 3	< 0. 0 0 1
实施例 4 4	0. 0 0 1 1
实施例 4 5	< 0. 0 0 1
实施例 4 6	0. 0 0 7 4
实施例 4 7	0. 0 0 2 8
实施例 4 8	0. 0 0 4 4
实施例 4 9	0. 0 0 3 1
实施例 5 0	0. 0 0 6 3
实施例 5 1	0. 0 0 3 7
实施例 5 2	0. 0 1 3
实施例 5 3	0. 0 0 1 2
实施例 5 8	0. 0 3 6
实施例 5 9	0. 0 0 1 3
实施例 6 0	< 0. 0 0 1
实施例 6 2	0. 0 0 1 5
实施例 6 3	< 0. 0 0 1
实施例 6 4	0. 0 0 1 5
实施例 6 5	< 0. 0 0 1
实施例 6 6	0. 0 0 3 7
实施例 6 7	0. 0 0 2 4
实施例 6 8	0. 0 1 8
实施例 6 9	0. 0 0 4 1
实施例 7 0	0. 0 0 2 2
实施例 7 1	0. 0 0 3 1
实施例 7 2	0. 0 0 2 9
实施例 7 3	0. 0 2 1
实施例 7 4	0. 0 0 3
实施例 7 5	0. 0 0 4 5

### 薬理試験例 2：ヒト肺癌細胞（LC-6）に対する抗腫瘍活性の測定

ヒト肺癌細胞（LC-6）（実験動物中央研究所から入手）をヌードマウスに移植し、腫瘍体積が $100\text{ mm}^3$ 程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように1群4匹ずつに群分けをし、 $20\text{ mg/kg}$ となるように被験化合物を、対照群には媒体を9日間毎日、1日1回経口投与した。投与開始日の腫瘍体積を1としたときの対照群のX日目の腫瘍体積をCX、被験化合物投与群の腫瘍体積をTXとし、腫瘍増殖抑制率（TGIR） $= (1 - TX/CX) \times 100$ を求めた。

本発明の化合物群の代表例に関して、腫瘍増殖抑制率を表3に示す。

表 3

	TGIR (%)
実施例 3	39.5
実施例 4	55.4
実施例 5	29.5
実施例 6	29.3
実施例 9	63.5
実施例 21	66.6
実施例 22	43.8
実施例 23	51.7
実施例 24	39.8
実施例 25	18.8
実施例 28	66.3
実施例 29	66.1
実施例 38	92.0
実施例 39	64.0
実施例 40	34.2
実施例 50	11.9
実施例 51	45.6
実施例 52	20.7
実施例 53	14.4
実施例 58	13.4
実施例 69	23.3

### 薬理試験例 3 : ヌードラットを用いたヒト肺癌細胞 (LC-6) に対する抗腫瘍活性の測定

ヒト肺癌細胞 (LC-6) (実験動物中央研究所から入手) をヌードラットに移植し、腫瘍体積が  $700 \text{ mm}^3$  程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように 1 群 4 匹ずつに群分けをし、0.2、0.5、1.0 および 5.0  $\text{mg/kg}$  となるように被験化合物を、対照群には媒体を 14 日間毎日、1 日 1 回経口投与した。投与開始日の腫瘍体積を 1 としたときの対照群の X 日目の腫瘍体積を CX、被験化合物投与群の腫瘍体積を TX とし、腫瘍増殖抑制率 (TGIR)  $= (1 - TX/CX) \times 100$  を求めた。

本発明の化合物群の代表例に関して、腫瘍増殖抑制率を表 4 に示す。

表 4

化合物	投与用量 (mg/kg)	TGIR (%)
4	0.2	62
4	0.5	80
4	1	88
27	5	82
28	5	59
38	5	78

### 薬理試験例 4 : 化合物 4 のヌードマウスを用いたヒト肺癌細胞 (A549) あるいはヒト大腸癌細胞 (LS174T) に対する抗腫瘍活性の測定

ヒト大腸癌細胞 (LS174T) (アメリカンタイプカルチャーコレクションから入手) あるいはヒト肺癌細胞 (A549) (理化学研究所細胞開発銀行から入手) をヌードマウスに移植し、腫瘍体積が  $150 \text{ mm}^3$  程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように 1 群 4 匹ずつに群分けをし、5 および 20  $\text{mg/kg}$  となるように被験化合物を、対照群には媒体を 9 日間毎日、1 日 1 回経口投与した。投与開始日の腫瘍体積を 1 としたときの対照群の X 日目の腫瘍体積を CX、被験化合物投与群の腫瘍体積を TX とし、腫瘍増殖抑制率 (TGIR)  $= (1 - TX/CX) \times 100$  を求めた。

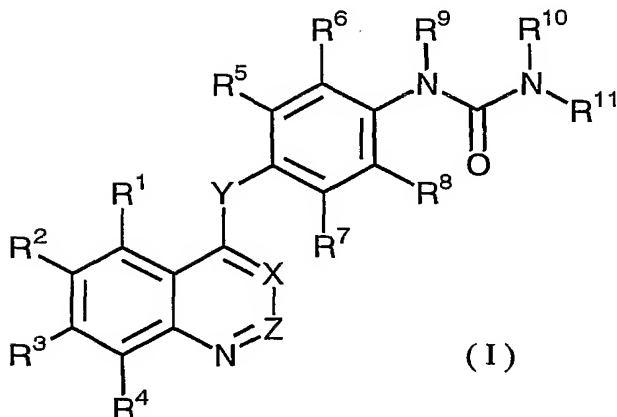
本発明の化合物群の代表例に関して、腫瘍増殖抑制率を表5に示す。

表 5

癌細胞	投与用量 (mg/kg)	TGIR(%)
L S 1 7	5	65
A 5 4 9	20	65

## 請求の範囲

1. 式(I)の化合物、またはそれらの薬学上許容される塩もしくは溶媒和物。



(上記式中、

XおよびZは、それぞれ、CHまたはNを表し、

Yは、OまたはSを表し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は同一または異なってもよく、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、ニトロ基、または、アミノ基を表し、このC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、C<sub>1-4</sub>アルキル基（このC<sub>1-4</sub>アルキル基は水酸基またはC<sub>1-4</sub>アルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）、基R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N-C(=O)-O-(R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は、同一または異なってもよく、水素原子またはC<sub>1-4</sub>アルキル基（このアルキル基は水酸基またはC<sub>1-4</sub>アルコキシ基により置換されていてもよい）を表す)、または基R<sup>14</sup>-(S)<sub>m</sub>-(R<sup>14</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキル基により置換されていてもよい飽和または不飽和の3-7員炭素環式基または複素環式基を表し、mは0または1を表す)により置換されていてもよく、

R<sup>4</sup>は、水素原子を表し、

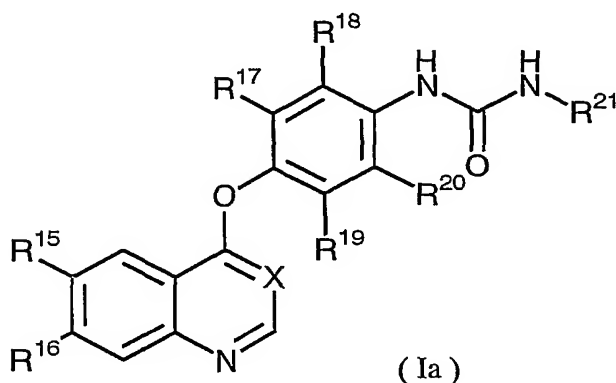


$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^8$ は同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{1-4}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、または、アミノ基を表し、

$R^9$ および $R^{10}$ は同一または異なってもよく、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-4}$ アルキルカルボニル基を表し、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-4}$ アルキルカルボニル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、アミノ基（アミノ基は $C_{1-4}$ アルコキシ基により置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基に置換されていてもよい）、または飽和または不飽和の3-7員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、

$R^{11}$ は、アゾリル基を表し、アゾリル基上の1以上の水素原子は、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{1-4}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基（このアミノ基上の1または2の水素原子は同一または異なってもよく $C_{1-4}$ アルキル基で置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル、または $C_{3-5}$ 環状アルキル基により置換されていてもよい）

2.  $R^1$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ が水素原子を表す、請求項1記載の化合物。
3.  $X$ がNまたはCHを表し、 $Z$ がCHを表す、請求項1に記載の化合物。
4. 式(Ia)で表される、請求項1に記載の化合物。



(上記式中、

$X$ は、CHまたはNを表し、

$R^{15}$ および $R^{16}$ は同一または異なってもよく、 $C_{1-6}$ アルコキシ基を表し、

$R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、および $R^{20}$ は同一または異なってもよく、水素原子、

ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、または、アミノ基を表し、

R<sup>21</sup>は、アゾリル基を表し、アゾリル基上の1以上の水素原子は、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基（このアミノ基上の1または2の水素原子は同一または異なっているとしてもよくC<sub>1-4</sub>アルキル基で置換されていてもよい）、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル、またはC<sub>3-5</sub>環状アルキル基により置換されていてもよい）

5. R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>がメトキシを表す、請求項4に記載の化合物。

6. R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、およびR<sup>20</sup>の少なくとも1つがハロゲン原子を表す、請求項4に記載の化合物。

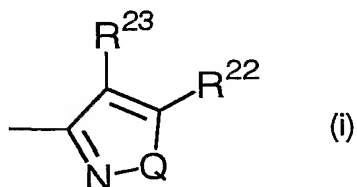
7. R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、およびR<sup>20</sup>の少なくとも1つが塩素原子またはフッ素原子を表す、請求項4に記載の化合物。

8. R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、およびR<sup>20</sup>の少なくとも1つがC<sub>1-4</sub>アルキル基を表す、請求項4に記載の化合物。

9. R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、およびR<sup>20</sup>の少なくとも1つがC<sub>1-4</sub>アルコキシ基を表す、請求項4に記載の化合物。

10. R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、およびR<sup>20</sup>の少なくとも1つがC<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表す、請求項4に記載の化合物。

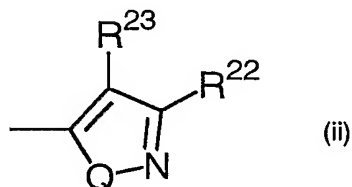
11. R<sup>21</sup>が基(i)を表す、請求項4に記載の化合物。



（上記式中、QはO、S、またはNHを表し、R<sup>22</sup>およびR<sup>23</sup>は同一または異なっているとしてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基（このアミノ基上の1または2の水素原子は同一または異なっているとしてもよくC<sub>1-4</sub>アル

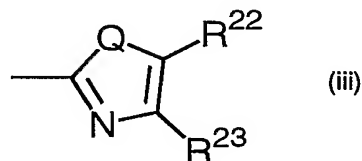
キル基で置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコシカルボニル $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル、または $C_{3-5}$ 環状アルキル基を表す)

12.  $R^{21}$ が基 (i i) を表す、請求項4に記載の化合物。



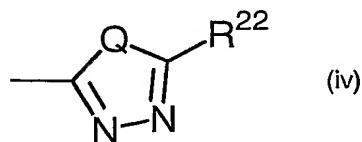
(上記式中、QはO、S、またはNHを表し、 $R^{22}$ および $R^{23}$ は同一または異なっているてもよく、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコシ基、 $C_{1-4}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は同一または異なっているてもよく $C_{1-4}$ アルキル基で置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコシカルボニル $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル、または $C_{3-5}$ 環状アルキル基を表す)

13.  $R^{21}$ が基 (i i i) を表す、請求項4に記載の化合物。



(上記式中、QはO、S、またはNHを表し、 $R^{22}$ および $R^{23}$ は同一または異なっているてもよく、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコシ基、 $C_{1-4}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は同一または異なっているてもよく $C_{1-4}$ アルキル基で置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコシカルボニル $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル、または $C_{3-5}$ 環状アルキル基を表す)

14.  $R^{21}$ が基 (i v) を表す、請求項4に記載の化合物。



(上記式中、QはO、S、またはNHを表し、 $R^{22}$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{1-4}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基(このアミノ基上の1または2の水素原子は同一または異なっているとしてもよく $C_{1-4}$ アルキル基で置換されているとしてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコシカルボニル $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル、または $C_{3-5}$ 環状アルキル基を表す)

15.  $R^{21}$ が置換されているとしてもよいチアゾリル基を表す、請求項4に記載の化合物。

16.  $R^{21}$ が置換されているとしてもよいオキサゾリル基を表す、請求項4に記載の化合物。

17.  $R^{21}$ が置換されているとしてもよいイソチアゾリル基を表す、請求項4に記載の化合物。

18.  $R^{21}$ が置換されているとしてもよいイソキサゾリル基を表す、請求項4に記載の化合物。

19.  $R^{21}$ が置換されているとしてもよいピラゾリル基を表す、請求項4に記載の化合物。

20.  $R^{21}$ が置換されているとしてもよい1, 2, 4-チアジアゾリル基を表す、請求項4に記載の化合物。

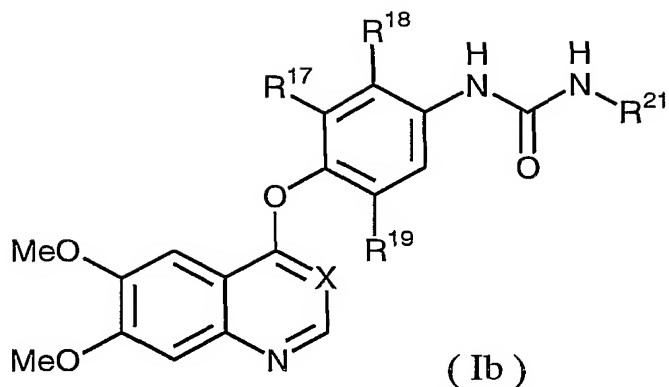
21.  $R^{21}$ が置換されているとしてもよい1, 2, 4-オキサジアゾリル基を表す、請求項4に記載の化合物。

22.  $R^{21}$ が置換されているとしてもよい1, 3, 4-チアジアゾリル基を表す、請求項4に記載の化合物。

23.  $R^{21}$ が置換されているとしてもよい1, 3, 4-オキサジアゾリル基を表す、請求項4に記載の化合物。

24. 式(Ib)で表わされる、請求項4に記載の化合物。

79



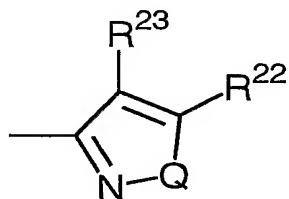
(上記式中、

MeOはメトキシ基を表し、

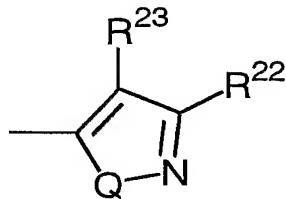
Xは、CHまたはNを表し、

R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、およびR<sup>19</sup>は同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、

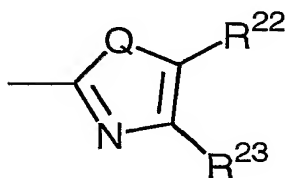
R<sup>21</sup>は、基(i)、(ii)、(iii)、または(iv)：



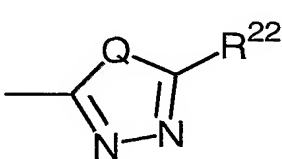
(i)



(ii)



(iii)



(iv)

(上記式中、QはO、S、またはNHを表し、R<sup>22</sup>およびR<sup>23</sup>は同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基(このアミノ基上の1または2の水素原子は同一または異なってもよくC<sub>1-4</sub>アルキル基で置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコシカルボニルC<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル、またはC<sub>3-5</sub>環状アルキル基を表す)を表す)

25.  $R^{21}$ が基(i) (基中、QはOを表す)を表す、請求項24に記載の化合物。

26.  $R^{22}$ および $R^{23}$ の両方が水素原子を表すか、あるいはいずれか一方が水素原子を表し、もう一方が $C_{1-4}$ アルキルを表す、請求項25に記載の化合物。

27.  $R^{21}$ が基(iii) (基中、QはSを表す)を表す、請求項24に記載の化合物。

28.  $R^{22}$ および $R^{23}$ の両方が水素原子を表すか、あるいはいずれか一方が水素原子を表し、もう一方が $C_{1-4}$ アルキルを表す、請求項27に記載の化合物。

29. 下記なる群から選択される化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物である、請求項1に記載の化合物：

(4)  $N - \{2\text{-クロロ}-4 - [(6, 7\text{-ジメトキシ}-4\text{-キノリル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}\} - N' - (5\text{-メチル}-3\text{-イソキサゾリル}) \text{ウレア}$ 、

(27)  $N - \{4 - [(6, 7\text{-ジメトキシ}-4\text{-キノリル}) \text{オキシ}] - 2\text{-フルオロフェニル}\} - N' - (1, 3\text{-チアゾール}-2\text{-イル}) \text{ウレア}$ 、

(28)  $N - \{4 - [(6, 7\text{-ジメトキシ}-4\text{-キノリル}) \text{オキシ}] - 2\text{-フルオロフェニル}\} - N' - (4\text{-メチル}-1, 3\text{-チアゾール}-2\text{-イル}) \text{ウレア}$ 、および

(38)  $N - \{2\text{-クロロ}-4 - [(6, 7\text{-ジメトキシ}-4\text{-キナゾリニル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}\} - N' - (1, 3\text{-チアゾール}-2\text{-イル}) \text{ウレア}$ 。

30. 請求項1～29のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物を有効成分として含む、医薬組成物。

31. 腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、およびカポジ肉腫からなる群から選択される疾患の治療に使用される、請求項30に記載の医薬組成物。

32. 腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、およびカポジ肉腫からなる群から選択される疾患の治療に用いられる医薬の製造のための、請求項1～29のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物の使用。

33. 治療上の有効量の請求項1～29のいずれか一項に記載の化合物また

はそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物を哺乳類に投与する工程を含んでなる、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、およびカポジ肉腫からなる群から選択される疾患の治療方法。

34. 請求項1～29のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物を標的血管の血管内皮細胞と接触させる工程を含んでなる、標的血管の血管新生を阻害する方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04279

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 403/12, 413/12, 417/12, A61K31/4709, 31/517,  
A61P3/10, 9/10, 17/06, 19/02, 29/00, 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 403/12, 413/12, 417/12, A61K31/4709, 31/517,  
A61P3/10, 9/10, 17/06, 19/02, 29/00, 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 02/32872 A1 (Eisai Co., Ltd.), 25 April, 2002 (25.04.02), (Family: none)	1-32
P,A	WO 01/47890 A1 (Kirin Beer Kabushiki Kaisha), 05 July, 2001 (05.07.01), (Family: none)	1-32
X	WO 00/43366 A1 (Kirin Beer Kabushiki Kaisha), 27 July, 2000 (27.07.00), & BR 2000007656 A & EP 1153920 A1 & NO 2001002617 A	1-32
X	WO 97/17329 A1 (Kirin Beer Kabushiki Kaisha), 15 May, 1997 (15.05.97), & AU 9673400 A & EP 860433 A1 & US 6143764 A	1-32

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 10 June, 2002 (10.06.02)	Date of mailing of the international search report 25 June, 2002 (25.06.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04279

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99/32106 A1 (Bayer Corp.), 01 July, 1999 (01.07.99), & AU 9921989 A & NO 2000003232 A & EP 1047418 A1 & SK 200000963 A & CN 1290164 A & CZ 200002350 A & KR 2001033443 A & JP 2001-526220 A & HU 200101704 A	1-32
Y	WO 99/32111 A1 (Bayer Corp.), 01 July, 1999 (01.07.99), & AU 9919971 A & EP 1041982 A1 & JP 2001-526223 A	1-32

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04279

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 33, 34  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 33 and 34 fall under the category of methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 403/12, 413/12, 417/12, A61K31/4709, 31/517, A61P3/10, 9/10, 17/06, 19/02, 29/00, 35/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 403/12, 413/12, 417/12, A61K31/4709, 31/517, A61P3/10, 9/10, 17/06, 19/02, 29/00, 35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 02/32872 A1 (EISAI CO., LTD.) 2002. 04. 25 (ファミリーなし)	1-32
PA	WO 01/47890 A1 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA) 2001. 07. 05 (ファミリーなし)	1-32
X	WO 00/43366 A1 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA) 2000. 07. 27 & BR 2000007656 A & EP 1153920 A1 & NO 2001002617 A	1-32
X	WO 97/17329 A1 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA) 1997. 05. 15 & AU 9673400 A & EP 860433 A1 & US 6143764 A	1-32

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10. 06. 02

国際調査報告の発送日

25.06.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

[illegible]

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 33, 34 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 33, 34 に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。